

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97193193.3

C07D311/58
C07D311/24 C07D405/04
C07D407/12 C07D405/14
A61K 31/35

[43]公开日 1999年4月14日

[11]公开号 CN 1214048A

[22]申请日 97.3.20 [21]申请号 97193193.3

[30]优先权

[32]96.3.21 [33]ES [31]9600682

[86]国际申请 PCT/EP97/01418 97.3.20

[87]国际公布 WO97/34885 英 97.9.25

[85]进入国家阶段日期 98.9.21

[71]申请人 美纳里尼实验室公司

地址 西班牙巴达罗纳

[72]发明人 G·卡加尼科 D·穆里昂·卡斯拉

J·帕斯库尔·阿威拉那

M·L·加希比雷茨

A·帕罗美比内特

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

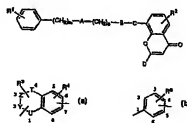
代理人 唐伟杰

权利要求书 10 页 说明书 93 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 具有白细胞三烯拮抗作用的苯并吡喃衍生物

[57]摘要

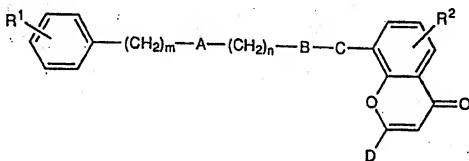
本发明涉及新的式(I)苯并吡喃衍生物,其中A为氧或硫原子或亚甲基基团;B和C为:a)当B为苯并稠合杂环(a)时(其中U为O,S或N氮原子,Z-Y为通过双键和单键连接的两个碳原子,且T为单键,亚甲基或胺基),C可以为-CONR⁷, -CSNR⁷, -SO₂NR⁷, -CH₂O-, -CH=CH-基团;b)当B为苯基(b)时,C可以为-SO₂NR⁷, -CH₂O-, -CH=CH-基团;D为5-四唑基或-COOR⁸基团,其中R⁸为氢,(C₁-C₄)-烷基或苯基烷基;以及m和n为整数0-4。所述化合物显示出白细胞三烯拮抗活性,它们是有价值的消炎或止痛药,或在治疗心血管疾病方面具有价值。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物及其溶剂化物，以及它们的所有可能的立体异构体或其混合物：

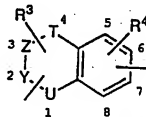


I

其中：

- A 为氧或硫原子或为亚甲基基团；
- B 可以为：

a) 苯并稠合杂环：



其中：

- U 为氧或硫原子或为 NR⁵ 基团，其中 R⁵ 为氢或 (C₁-C₄)-烷基，当含 A 的取代基键合在苯并稠合杂环的 1 - 位上时，R⁵ 基团任选被该取代基取代；

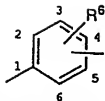
- Z 和 Y 代表通过单键或双键相互连接的两个碳原子；
- T 为单键，亚甲基或羰基基团；

而且其中：

- 含 A 取代基键合在苯并稠合杂环的可能的 1 -，2 -，3 - 或 4 - 位置中的任一位置上；

- 含 C 取代基键合在苯并稠合杂环的 6 - 或 7 - 位上；

b) 苯基：



其中含 C 取代基键合在苯基的 3 - , 4 - 或 5 - 位上;

- C 为代表下列基团的二价基:

a) 当 B 为苯并稠合杂环时, 代表 $-\text{CONR}^7-$, $-\text{CSNR}^7-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团, 其中 R^7 为氢或甲基;

b) 当 B 为苯基时, 代表 $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团, 其中 R^7 为氢或甲基;

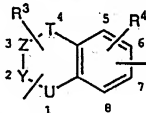
- D 为 5 - 四唑基或 $-\text{COOR}^8$ 基团, 其中 R^8 为氢, (C_1-C_4) -烷基或少于 10 个碳原子的苯基烷基;

- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^6 独立地为氢, 卤素, (C_1-C_4) -烷基, $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OH}$;

- m 和 n 为整数 0 - 4.

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 为氢, 氟或氯, 且 D 为 5 - 四唑基或 COOR^8 基团, 其中 R^8 为氢, 甲基, 乙基或苄基.

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 B 为苯并稠合杂环:



且 C 为 $-\text{CONR}^7-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$.

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^3 为氢或甲基, U 为 NR^5 基团, 其中 R^5 为氢或甲基, 或可以被含 A 取代基取代.

5. 权利要求 3 的化合物, 其中 R^3 为氢, R^4 为氢, 氟, 氯, 甲基或甲氧基, 以及 U 为氧.

6. 权利要求 3 的化合物, 其中含 C 取代基键合在中心苯并稠合杂环的 6 - 位上.

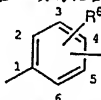
7. 权利要求 4 和 6 的化合物, 其中 T 为单键或羰基, Y-Z 为-

CH=CH-基团, 且含 A 取代基键合在中心苯并稠合杂环的 1 - 或 2 - 位上。

8. 权利要求 5 和 6 的化合物, 其中含 A 取代基键合在中心苯并稠合杂环的 2 - 位上。

9. 权利要求 3 - 8 中任一项的化合物, 其中 m 和 n 为整数 1 - 2。

10. 权利要求 1 或 2 任一项的化合物, 其中 B 为取代苯基:



且 C 为 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$, 其中 R^7 为氢或甲基。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中含 A 和 C 的取代基分别连接在苯基的相应对位上。

12. 权利要求 10 和 11 的化合物, 其中 R^6 为氢, 氟, 氯, 甲基或甲氧基, n 为 0, A 为氧或硫, 以及 m 为 3 - 5。

13. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自:

8 - [2 - (苄氧基甲基) 苯并二氢吡喃 - 6 - 甲酰氨基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸;

N - [4 - 氧代 - 2 - (1H - 5 - 四唑基) - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 8 - 基] - 2 - (苄氧基甲基) 苯并二氢吡喃 - 6 - 甲酰胺;

8 - [2 - (3 - 苄基丙基) 苯并二氢吡喃 - 6 - 甲酰氨基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸;

N - [4 - 氧代 - 2 - (1H - 5 - 四唑基) - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 8 - 基] - 2 - (3 - 苄基丙基) 苯并二氢吡喃 - 6 - 甲酰胺;

8 - [2 - (苄氧基甲基) 苯并吡喃 - 5 - 甲酰氨基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸;

8 - (2 - 苄氧基甲基 - 2, 3 - 二氢苯并吡喃 - 5 - 甲酰氨基) - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸;

N - [4 - 氧代 - 2 - (1H - 5 - 四唑基) - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 8 - 基] - 2 - 苄氧基甲基 - 2, 3 - 二氢苯并吡喃 - 5 - 甲酰胺;

8-[2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺;

8-(2-苄硫基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8-[2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并吡喃-5-甲酰胺;

8-[7-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8-[2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-6-氯-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8-[4-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8-[6-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-1-(苯基丁基)-3-甲基吡啶-5-甲酰胺;

8-[[4-(4-苯基丁氧基)苯基]甲氧基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8-[[4-(4-苯基丁氧基)苯基]磺酰基氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

8 - [(E)-2-[4-[4-(4-氯苯基)丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8 - [(E)-2-[4-[4-(4-氯苯基)丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

8 - [(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)-2-氯苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8-[(E)-2-[2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8-[(E)-2-[2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

8 - [(E)-2-[4-[4-(4-氯苯基)丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

8 - [(E)-2-[4-[4-(4-甲基苯基)丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

8 - [(E)-2-[4-[4-(4-甲氧基苯基)丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

8 - [(E)-2-[4-[4-(4-异丙基)苯基]丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

8 - [(E)-2-[4-[4-(4-叔丁基)苯基]丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

8 - [(E)-2-[4-[4-(4-氯苯基)丙氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

8 - [(E)-2-[4-[4-(4-氯苯基)丙氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

8 - [(E)-2-[4-[4-(4-甲基苯基)丙氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

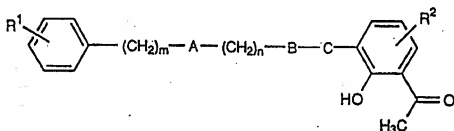
8 - [(E)-2-[4-[4-(4-甲氧基苯基)丙氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

8 - [(E)-2-[4-[4-[4 - (异丙基) 苯基]丙氧基]苯基]乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代-2-(5-1H-四唑基) - 4H - 1 - 苯并吡喃;

8 - [(E)-2-[4-[4-[4 - (叔丁基) 苯基]丙氧基]苯基]乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代-2-(5-1H-四唑基) - 4H - 1 - 苯并吡喃。

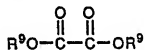
14. 权利要求 1 的通式 I 化合物及其可药用盐的制备方法, 该方法包括:

a) 当通式 I 中的 D 为 $-\text{COOR}^8$ 时, 将通式 II 化合物:



II

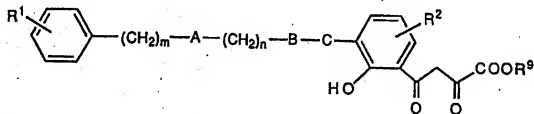
其中 R^1 , R^2 , A, B, C, m 和 n 的定义同上, 在碱存在下, 与市售化合物 III 反应:



III

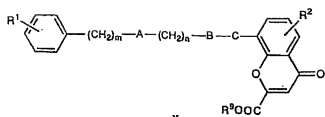
其中 R^9 为残基 R^8 , 但不为氢,

得到化合物 IV:



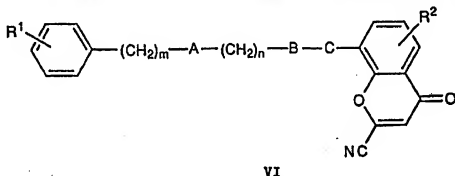
IV

用酸处理上述化合物 IV, 得到化合物 V:

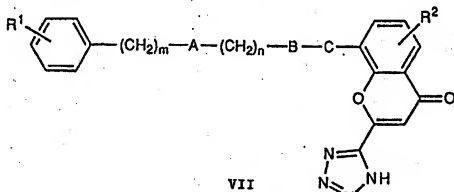


该化合物等同于其中 D 为 COOR^8 的式 I 化合物, 或者当式 I 中的 D 为 COOH 时, 通过碱水解断裂基团 R^9 而转化为 I;

b) 当通式 I 中的 D 为 5-四唑基时, 使式 VI 化合物:

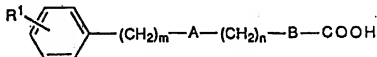


其中 R^1 , R^2 , A, B, C, m 和 n 的定义同上, 与叠氮化钠反应, 得到化合物 VII:



该产物等同于其中 D 为 5-四唑基的化合物 I;

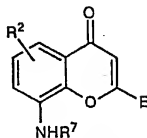
c) 另一方面, 当通式 I 中的 C 为 $-\text{CO-NR}^7$ - 时, 使化合物 VIII:



VIII

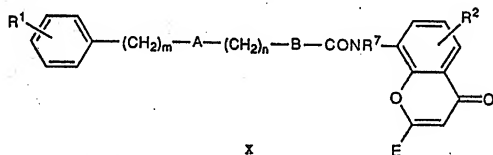
其中 R^1 , A, B, m 和 n 的定义同上,

与化合物 IX 反应:



IX

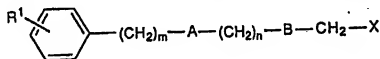
其中 R^2 和 R^7 的定义同上, 且 E 可以等同于 I 中的基因 D, 或者, 当 I 中的 D 为 COOH 时, 则 E 包含适当的羧基保护基; 上述反应通过首先按常规方法制备化合物 VIII 的酰氯, 随后在碱存在下, 再将酰氯与化合物 IX 反应, 从而得到式 X 化合物:



X

该化合物等同于其中 C 为 $-CO-NR^7-$ 的化合物 I, 或者通过除去 E 中存在的任何羧基保护基而转化为其中 C 为 $-CO-NR^7-$ 的化合物 I;

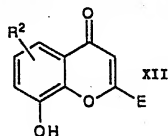
d) 在通式 I 的 C 为 $-CH_2O-$ 时, 使式 XI 化合物:



XI

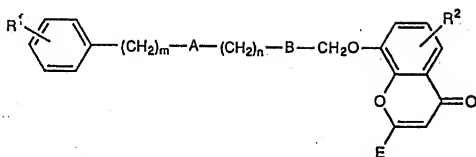
其中 R^1 , A, B, m 和 n 的定义同上, 且 X 为氯或溴原子或为烷基-或芳基-磺酸酯基,

在碱存在下与化合物 XII 反应;



XII

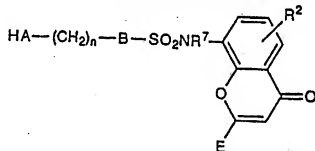
其中 R^2 和 E 的定义同上,
得到式 XIII 化合物:



XIII

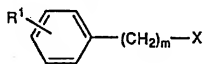
该化合物等同于其中 C 为 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 的化合物 I, 或者通过除去 E 中存在的任何羧基保护基而转化为其中 C 为 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 的化合物 I;

e) 当式 I 中的 C 为 $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$ 和 A 为氧或硫时, 使化合物 XIV:



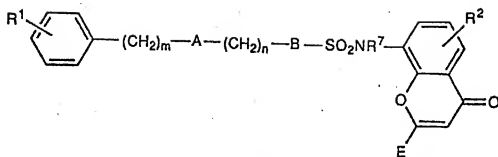
XIV

其中 R^2 , R^7 , B, E 和 n 的定义同上, 且 A 为氧或硫原子,
在碱存在下与化合物 XV 反应:



XV

其中 R^1 , X 和 m 的定义同上,
得到式 XVI 化合物:



XVI

该化合物等同于其中 C 为 $-\text{SO}_2\text{NR}^7$ - 以及 A 为氧或硫的化合物 I, 或者通过除去 E 中存在的任何羧基保护基而转化为其中 C 为 $-\text{SO}_2\text{NR}^7$ - 和 A 为氧或硫的化合物 I;

f) 并且, 如果需要的话, 按照常规方法用碱或适当的离子交换剂处理, 将式 I 化合物转化为所需要的盐。

15. 权利要求 1 - 12 中任一项的化合物在制备治疗白细胞三烯介导的疾病的药物中的应用。

16. 根据权利要求 14 的应用, 其中白细胞三烯介导的疾病为炎症或变应性种类疾病。

17. 根据权利要求 15 的应用, 其中所述的炎症或变应性疾病包括: 支气管性哮喘, 过敏性鼻炎, 变应性结膜炎, 类风湿性关节炎, 骨关节炎, 腱炎, 粘液囊炎或牛皮癣。

18. 根据权利要求 14 的应用, 其中白细胞三烯介导的疾病为心血管类疾病。

19. 根据权利要求 17 的应用, 其中所述的心血管类疾病包括: 心脏局部缺血, 心肌梗塞, 冠状痉挛, 心脏过敏反应, 大脑水肿和内毒素性休克。

具有白细胞三烯拮抗作用的苯并吡喃衍生物

本发明涉及具有白细胞三烯拮抗活性的新型苯并吡喃衍生物，其可药用盐和溶剂化物，以及含有它们的药物组合物。本发明还涉及制备这种新型苯并吡喃衍生物的方法以及它们的治疗用途。

众所周知，大部分类二十烷酸，前列腺素，白细胞三烯和相关化合物都衍生自具有 20 个碳原子和 4 个不饱和键的脂肪酸，这种脂肪酸称为花生四烯酸 (AA)，它们主要酯化细胞膜中磷脂甘油中 2 - 位上的羟基。受脂肪酶、磷脂酶 A₂(PLA₂)作用，AA 从含有它们的磷脂中释出(“类二十烷酸和相关脂质的 CRC 手册”，Vol. II, Ed. A.L.Willis, CRS Press Inc., Florida (1090)). AA 一经释出之后，它们在哺乳动物体内主要通过两种不同途径或酶系统代谢。通过环加氧酶途径，它们产生前列腺素和血栓烷，最重要的为 PEG₂ 和 TxA₂，它们都直接参与炎症过程(Higgs 等人，临床研究年报 (Annals of Clinical Redearch), 16, 287 (1984))。通过脂氧合酶途径，花生四烯酸产生白细胞三烯(最重要的为 LTB₄)，以及肽类白细胞三烯 LTC₄，LTD₄ 和 LTE₄。它们也都参与炎症反应，显示出趋化活性，刺激溶酶体酶分泌并在速发型超敏反应中起着重要作用(Bailey 和 Casey, Ann. Rep. Med. Chem., 17, 203 (1982))。白细胞三烯 LTB₄ 是强烈的趋化剂，能够促进白细胞渗入和它们的后续脱粒作用(Salmon 等人，药物研究进展(Prog. Drug Res.), 37, 9 (1991))。现已广泛证明，LTC₄ 和 LTD₄ 对支气管具有强烈的收缩作用(Dahlen 等，自然(Nature), 288, 484 (1980))，通过产生炎症和粘液导致气道阻塞(Marom 等人，美国呼吸疾病综述, 126, 449 (1982))，因此它们与支气管哮喘，慢性支气管炎，过敏性鼻炎等病症的发病机理有关。肽类白细胞三烯通过增高血管通透性而引起血液外渗(Camp 等，英国药理学杂志(Br. J. Pharmacol.), 80, 497 (1983))，而且还与某些炎性疾病有关，如特应性湿疹和牛皮癣。另一方面，还观测到肽类白细胞三烯对人心血管系统具有数种作用；它们主要参与局

部缺血性心脏病的发病机理。这种关系已经由冠状动脉可以产生这些基质这一事实证实(Piomelli 等人, 临床研究杂志(J. Clin. Res.), 33, 521A (1985))。在心脏组织中观测到的由 LTC₄ 和 LTD₄ 引起的这些作用以及强烈的收缩作用表明, 这些基质还可能影响其它心血管疾病, 如冠状动脉痉挛, 心脏过敏反应, 大脑水肿和内毒素性休克。

根据上面所述, 由此可见, 通过利用能抑制白细胞三烯释放或拮抗它们作用的化合物控制白细胞三烯的生物活性, 从而提供了一种新的预防、消除或改善与这类介质有关的各种变应性、过敏性、炎性和血栓形成病症的合理方法。

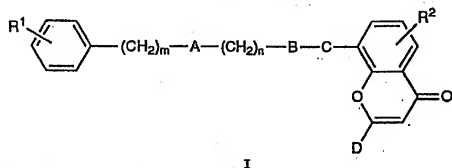
文献中已经记载了一些可以认为与本发明化合物结构相关的化合物, 它们也对白细胞三烯具有抑制作用。Toda M. 等人公开了 N - [4 - 氧代 - 2 - (1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃 - 8 - 基] - 4 - (4 - 苯基丁氧基) 苯甲酰胺及其衍生物(EP 173,516), 这些化合物为强效白细胞三烯拮抗剂。所有这些衍生物的结构中都含有酰胺或硫代酰胺作为亲油部分与含有酸部分的碳环之间的桥连部分。因此, 除含有其它官能团作为其它亲油和极性部分之间的桥基外, 本发明化合物也可以含有酰胺, 在任何情况下, 这类衍生物都不包括在 Toda 等人的专利的通式范围内。另一方面, 本发明衍生物显示出非常高的口服生物利用度优点, 这归于它们的代谢和/或化学稳定性。

另一方面, Huang F. C. 等人(US 4977162 和 US 5082849)公开了 4 - 氧代 - 7 - [[3 - (2 - 噻唑基甲氧基) 苯基] 甲氧基] - 2 - (1H - 5 - 四唑基) - 4H - 1 - 苯并吡喃及其衍生物, 它们为强有效的白细胞三烯拮抗剂。所有这些所述化合物都为噻唑衍生物, 它们含有醚、硫醚、亚砷、砷、酰胺、酮、亚乙烯基和胺作为苯并二氢吡喃杂环或含有酸官能团的等同物与含噻唑的亲油部分之间的桥连部分。因此, 这些化合物不同于本发明化合物, 区别在于这些化合物的通式结构内含有噻唑, 而本发明化合物的通式中绝对不含这种杂环。

但是, 在至今所知的各种拮抗剂中, 得到具有高白细胞三烯拮抗活性和良好的口服生物利用度的化合物仍为一有待解决的难题。本发明提供了

一系列显示有上述拮抗作用的新化合物, 这些化合物还显示出良好的口服吸收作用, 因而可用于治疗。

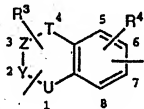
本发明提供了新的通式 I 苯并吡喃衍生物:



其中:

- A 为氧或硫原子或为亚甲基;
- B 可以为:

a) 苯并稠合杂环:



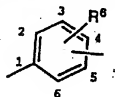
其中:

- U 为氧或硫原子或为 NR^5 , 其中 R^5 为氢或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基, 当含 A 的取代基键合在苯并稠合杂环的 1 - 位上时, R^5 基团任选被该所述取代基取代;
- Z 和 Y 代表通过单键或双键相互连接的两个碳原子;
- T 为单键, 亚甲基或羰基基团;

而且其中:

- 含 A 取代基键合在苯并稠合杂环的可能的 1 -, 2 -, 3 - 或 4 - 位置中的任一位置上;
- 含 C 取代基键合在苯并稠合杂环的 6 - 或 7 - 位上;

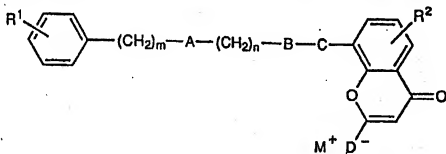
b) 苯基:



- 其中含 C 取代基键合在苯基的 3 - , 4 - 或 5 - 位上;
- C 为代表下列基团的二价基:
 - a) 当 B 为苯并稠合杂环时, 代表 $-\text{CONR}^7$ -, $-\text{CSNR}^7$ -, $-\text{SO}_2\text{NR}^7$ -, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团, 其中 R^7 为氢或甲基;
 - b) 当 B 为苯基时, 代表 $-\text{SO}_2\text{NR}^7$ -, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团, 其中 R^7 为氢或甲基;
 - D 为 5 - 四唑基或 $-\text{COOR}^8$ 基团, 其中 R^8 为氢, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基或少于 10 个碳原子的苯基烷基;
 - R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^6 独立地为氢, 卤素, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基, $-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{OH}$;
 - m 和 n 为整数 0 - 4.

本发明还提供了上述新型吡喃衍生物的制备方法, 以及它们的治疗用途。

本发明还涉及式 I 化合物特别是式 Ia 所示的溶剂化物及可药用盐:



Ia

其中 M^+ 为碱金属阳离子(如 Na^+ , K^+), 或者代表半量碱土金属阳离子(如 $1/2 \text{Ca}^{2+}$, $1/2 \text{Mg}^{2+}$)或代表衍生自胺或铵盐(如乙醇铵, 二乙醇铵, 三乙醇铵, 三(羟甲基)甲铵)的阳离子。

式 I 化合物的结构中可含有一个或多个不对称碳。本发明包括所有可能的立体异构体以及它们的混合物。

优选的化合物为其中 R^1 和 R^2 为氢, 氟或氯, 且 D 为 5 - 四唑基或 COOR^8 基团, 其中 R^8 为氢, 甲基, 乙基或苄基的化合物。

优选的化合物还包括其中 B 为苯并稠合杂环且 C 为 $-\text{CO}-\text{NR}^7-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团的化合物。

进一步优选的化合物为通式 I 化合物，其中 B 为苯基，且 C 为 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$ 基团。

特别优选的式 I 化合物中， R^3 为氢或甲基，C 为 $-\text{CO}-\text{NR}^7-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团，m 和 n 为整数 1 - 2，B 为苯并稠合杂环，其中 Y - Z 代表通过双键连接的两个碳原子，T 为单键或羰基，且 U 为 NR^5 ，其中 R^5 为氢或甲基，或可被含 A 取代基取代，而且其中的含 C 取代基键合在苯并稠合杂环的 6 - 位上，含 A 取代基则键合在苯并稠合杂环的 1 - 或 2 - 位上。

还特别优选这些式 I 化合物，其中 R^3 为氢， R^4 为氢，氟，氯，甲基或甲氧基，C 为 $-\text{CONR}^7-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基团，m 和 n 为整数 1 - 2，B 为稠合杂环，其中 Y - Z 代表通过单键或双键连接的两个碳原子，T 为单键或亚甲基以及 U 为氧原子，且其中的含 C 取代基键合在苯并稠合杂环的 6 - 位上，含 A 取代基则键合在苯并稠合杂环的 2 - 位上，其中的位号按上所述编号。

还特别优选这些式 I 化合物，其中 C 为 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}^7$ 基团，n 为 0，m 为整数 3 - 5，以及 B 为苯基，其中含 A 和 C 的取代基分别连接在苯基的相应对位上。

最优选的本发明式 I 化合物为下列化合物：

8 - [2 - (苄氧基甲基) 苯并二氢吡喃 - 6 - 甲酰氨基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸；

N - [4 - 氧代 - 2 - (1H - 5 - 四唑基) - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 8 - 基] - 2 - (苄氧基甲基) 苯并二氢吡喃 - 6 - 甲酰胺；

8 - [2 - (3 - 苄基丙基) 苯并二氢吡喃 - 6 - 甲酰氨基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸；

N - [4 - 氧代 - 2 - (1H - 5 - 四唑基) - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 8 - 基] - 2 - (3 - 苄基丙基) 苯并二氢吡喃 - 6 - 甲酰胺；

8 - [2 - (苄氧基甲基) 苯并吡喃 - 5 - 甲酰氨基] - 4 - 氧代 - 4H - 1

- 苯并吡喃-2-甲酸;

8-(2-苄氧基甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基)-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-苄氧基甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺;

8-[2-(3-苄基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(3-苄基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺;

8-(2-苄硫基甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基)-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8-[2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺;

8-[7-氯-2-(3-苄基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8-[2-(3-苄基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-6-氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8-[4-氯-2-(3-苄基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8-[6-氯-2-(3-苄基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-1-(苄基丁基)-3-甲基咪唑-5-甲酰胺;

8-[[4-(4-苄基丁氧基)苄基]甲氧基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

8-[[4-(4-苄基丁氧基)苄基]磺酰基氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;

- 8 - [(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;
- 8 - [(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;
- 8 - [(E)-2-[4-[4-(4-氟苯基)丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;
- 8 - [(E)-2-[4-[4-(4-氟苯基)丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;
- 8 - [(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)-2-氟苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;
- 8-[(E)-2-[2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸;
- 8-[(E)-2-[2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;
- 8 - [(E)-2-[4-[4-(4-氟苯基)丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;
- 8 - [(E)-2-[4-[4-(4-甲基苯基)丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;
- 8 - [(E)-2-[4-[4-(4-甲氧基苯基)丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;
- 8 - [(E)-2-[4-[4-(异丙基)苯基]丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;
- 8 - [(E)-2-[4-[4-(叔丁基)苯基]丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;
- 8 - [(E)-2-[4-[4-(4-氟苯基)丙氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;
- 8 - [(E)-2-[4-[4-(4-氟苯基)丙氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;
- 8 - [(E)-2-[4-[4-(4-甲基苯基)丙氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代

-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

8 - [(E)-2-[4-[4-(4-甲氧基苯基)丙氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

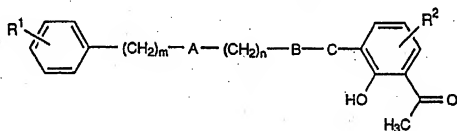
8 - [(E)-2-[4-[4-(异丙基)苯基]丙氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

8 - [(E)-2-[4-[4-(叔丁基)苯基]丙氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃;

以及实施例部分所述的甲酸酯。

根据本发明，通式 I 化合物可通过下列方法之一制得：

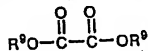
a) 当通式 I 中的 D 为 $-\text{COOR}^8$ 时，将通式 II 起始化合物：



II

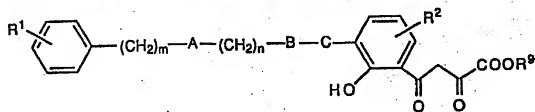
其中 R^1 , R^2 , A, B, C, m 和 n 的定义同上，

在诸如甲醇钠或乙醇钠之类的金属醇盐存在下，在合适的有机溶剂（如相应碱的共扼醇，乙醚，四氢呋喃或其混合物）中，于 50 - 85 °C 下与市售化合物 III 反应 3 - 18 小时：



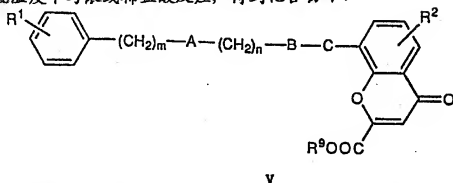
III

其中 R^9 为残基 R^8 ，但不为氢。随后将所得的化合物 IV：



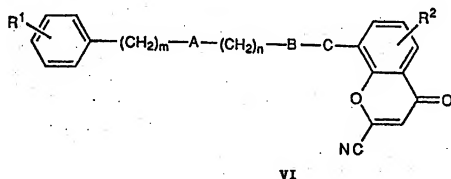
IV

在适宜溶剂（如乙醇，甲醇，四氢呋喃或其混合物）中，于 25 ℃ - 溶剂回流温度下与浓或稀盐酸反应，得到化合物 V：

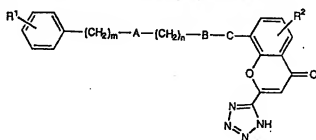


该化合物等同于其中 D 为 COOR^9 的式 I 化合物，或者当式 I 中的 D 为 COOH 时，可以通过在含有适宜有机溶剂（如甲醇，乙醇或四氢呋喃）的水溶液中，于 0 ℃ 至溶剂回流温度下用合适的碱（如氢氧化锂，钠或钾）进行碱水解处理除去基团 R^9 而转化为 I，反应时间为 30 分钟至 18 小时。

b) 当通式 I 中的 D 为 5 - 四唑基时，可以在温和酸如氯化铵或盐酸吡啶鎓存在下，在适宜溶剂如 N，N - 二甲基甲酰胺中，于 25 ℃ 至溶剂回流温度下使式 VI 起始化合物：

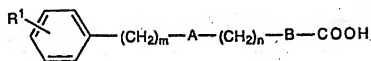


其中 R^1 ， R^2 ，A，B，C，m 和 n 的定义同上，与叠氮化钠反应 1 - 24 小时，由此得到化合物 VII：



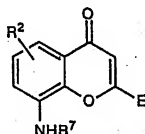
该产物与其中 D 为 5-四唑基的化合物 I 相同。

c) 在制备其中 C 为 $-\text{CO}-\text{NR}^7-$ 的通式 I 化合物的另一方法中, 使起始化合物 VIII:



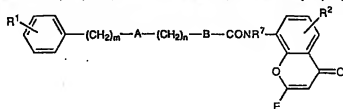
VIII

其中 R^1 , A, B, m 和 n 的定义同上,
与化合物 IX 反应:



IX

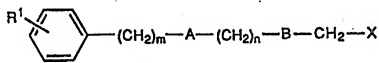
其中 R^2 和 R^7 的定义同上, 且 E 可以等同于 I 中的基团 D, 当 I 中的 D 为 COOH 时, 则 E 包括适当的羧基保护基, 例如甲基、乙基或苄基酯。
VII 与 IX 间的反应如下进行: 先通过与过量草酰氯在 $50 - 80^\circ\text{C}$ 温度下反应 30 分钟 - 1.5 小时制备酰氯, 随后在碱如三乙胺, 4-二甲基氨基吡啶或吡啶存在下, 在适当的非质子溶剂 (如氯仿, 二氯甲烷或 N, N-二甲基甲酰胺) 中, 于 $0 - 40^\circ\text{C}$ 的温度下与化合物 IX 反应 3 - 24 小时。随后通过除去 E 中所存在的任何羧基保护基, 得到式 X 化合物:



X

该化合物等同于其中 C 为 $-\text{CO}-\text{NR}^7-$ 的化合物 I，或者通过除去 E 中存在的任何羧基保护基而转化为其中 C 为 $-\text{CO}-\text{NR}^7-$ 的化合物 I。例如，当 E 为例如甲基或乙基酯时，它们可通过如上面由 V 制备其中 D = COOH 的 I 部分所述的那样碱水解除去。

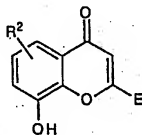
d) 在制备其中 C 为 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 的通式 I 化合物的方法中，使式 XI 起始化合物：



XI

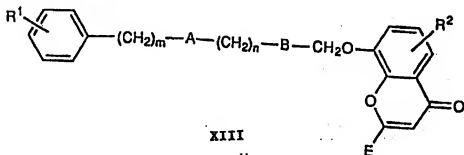
其中 R^1 ，A，B，m 和 n 的定义同上，且 X 为氯或溴原子或为烷基-或芳基-磺酸酯基（盐），

在碱（如金属氢氧化物、醇盐或碳酸盐）存在下在适当溶剂如乙醇，甲醇或 N，N-二甲基甲酰胺中于 $25^\circ\text{C} - 80^\circ\text{C}$ 的温度下与化合物 XII 反应 5 - 48 小时；



XII

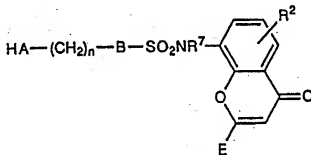
其中 R^2 和 E 的定义同上，
得到式 XIII 化合物：



XIII

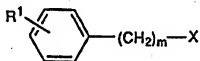
该化合物等同于其中 C 为 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 的化合物 I，或者通过除去 E 中存在的任何羧基保护基将上述化合物转化为其中 C 为 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 的化合物 I。例如，当 E 为例如甲基或乙基酯时，它们可通过如上面由 V 制备其中 D = COOH 的 I 部分所述的那样碱水解除去。

e) 在制备其中 C 为 $-\text{SO}_2\text{NR}^7-$ 和 A 为氧或硫的通式 I 化合物的方法中，使起始化合物 XIV：



XIV

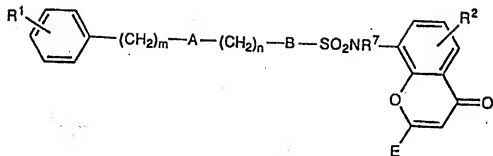
其中 R^2 , R^7 , B, E 和 n 的定义同上，且 A 为氧或硫原子，与化合物 XV 反应：



XV

其中 R^1 , X 和 m 的定义同上。

XIV 与 XV 间的反应通过先与适合醇或硫醇 pK_a 的碱（如金属氢化物、醇盐、氢氧化物或碳酸盐）反应制备 XIV 的盐然后在适宜的溶剂如 N, N - 二甲基酰胺或四氢呋喃中于 $25^\circ\text{C} - 80^\circ\text{C}$ 下反应 2 - 18 小时进行。得到式 XVI 化合物：



XVI

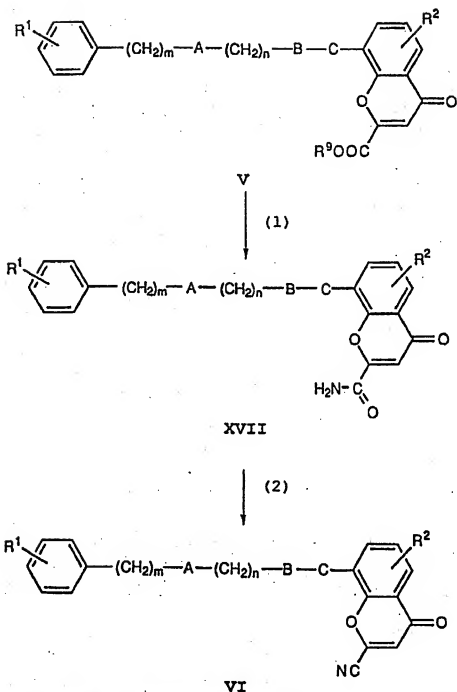
该化合物等同于其中 C 为 $-\text{SO}_2\text{NR}^7$ - 且 A 为氧或硫的化合物 I，或者通过除去 E 中存在的任何羧基保护基将上述化合物转化为其中 C 为 $-\text{SO}_2\text{NR}^7$ - 和 A 为氧或硫的化合物 I。例如，当 E 为例如甲基或乙基酯时，它们可通过如上面由 V 制备其中 D = COOH 的 I 部分所述的那样碱水解除去。

f) 其中 C 为 $-\text{CSNR}^7$ - 的通式 I 化合物以其中 A 为 $-\text{CONR}^7$ - 的式 I 化合物为原料通过在文献(Clausen K. 等人在 四面体(Tetrahedron), 1981, 37, 3635)中所述条件下用 Lawesson 试剂处理得到。

当需要通式 Ia 的具体盐时，可以用适合此目的的碱或离子交换剂按照常规化学方法处理。例如，在 25°C - 溶剂回流温度下，在适宜的溶剂如水 - 甲醇或乙醇混合物中用氢氧化钠或三(羟甲基)甲胺处理 I 15 分钟 - 2 小时。

式 VI 起始化合物可以式 V 化合物为原料通过路线 1 中所示方法制得。

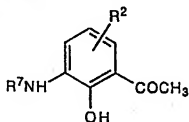
路线 1



在这一反应路线中, 化合物 VI 可通过在诸如 N, N - 二甲基甲酰胺中于 0 - 50 °C 温度下用例如磷酸氯脱水甲酰胺 XVII 3 - 24 小时得到 (步骤 2)。甲酰胺 XVII 可通过在适宜溶剂 (如甲醇, 乙醇, 四氢呋喃或其混合物) 中于 - 30 至 25 °C 的温度下用例如气体氨气解酯 V 15 分钟至 24

小时获得(步骤1)。

例如, 式 IIa 起始化合物(即其中 C 为 $-\text{CO}-\text{NR}^7-$ 的通式 II 化合物)可按照和由 VIII 和 IX 制备化合物 X 所述相同的方法通过反应化合物 VIII 和化合物 XVIII 制得:

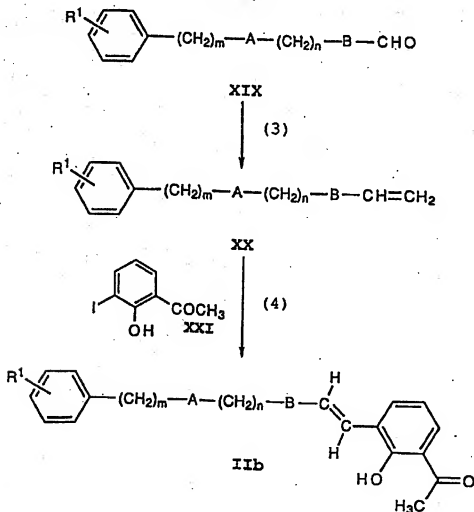


XVIII

其中 R^2 和 7 的定义同上。

例如, 式 IIb 起始化合物(即其中 C 为 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 的通式 II 化合物)可通过路线 2 中所示的方法制备。

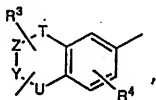
路线 2



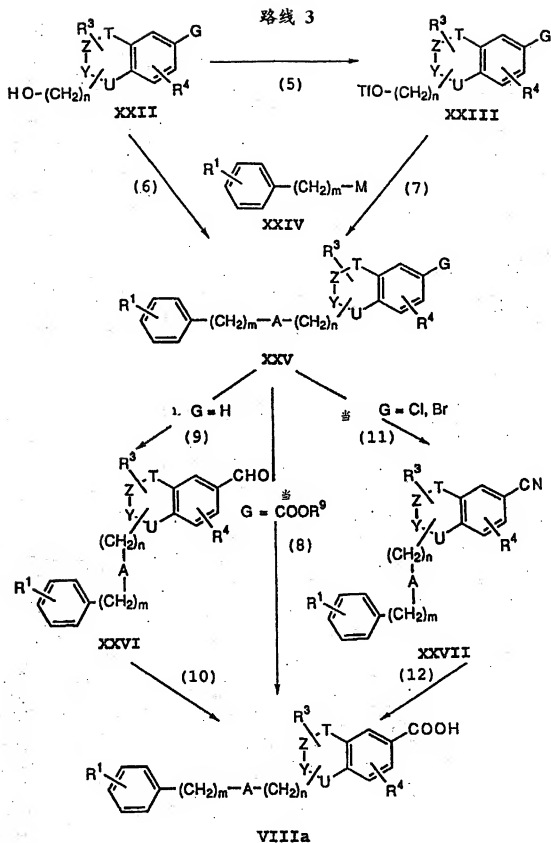
在这一反应路线中, 起始化合物 XX 可通过例如在适宜碱如丁基锂, 氨基钠或双(三甲基甲硅烷基)氨基锂存在下在惰性溶剂如四氢呋喃或乙醚中, 于 0 - 25 °C 温度下使化合物 XIX 与市售甲基磷鎓盐之间进行 Wittig 反应 45 分钟 - 36 小时制得 (步骤 3)。

式 IIb 化合物的制备如下: 在适合钌(0)配合物催化的烯烃插入反应 (Heck 反应) 的常规条件下, 化合物 XX 与化合物 XXI 反应。然后, 在乙酸钌(II)和三乙胺存在下在适宜溶剂如乙腈中, 于溶剂回流温度下进行 XX 与 XXI 之间的反应 10 至 48 小时 (步骤 4)。

例如, 式 VIIIa 起始化合物 (即其中 B 为苯并稠合杂环:



其中 R^3 , R^4 , Y - Z 和 T 的定义同上, U 为氧或硫原子, 且 - COOH 基团键合在苯环上与 U 原子成对 - 位关系的位置上) 可按照路线 3 中所示的任一合成方法由化合物 XXII 为原料制得, 其中 R^3 , R^4 , Y - Z, T 和 n 的定义同上, G 为氢, 氯, 溴原子或基团 $COOR^9$, 其中 R^9 的定义同上。



在这一反应路线中, 其中 R^1 , R^3 , R^4 , T , $Y-Z$, G , m 和 n 所代表的基团和数值同上, 且 U 为氧或硫, $A = \text{氧的化合物 XXV}$ 例如可按下列所述制得: 将化合物 $XXII$ 用诸如氢氧化钠或氢氧化钾之类的碱处理, 随后在适宜的有机溶剂如苯, N , N -二甲基甲酰胺或四氢呋喃中于 $0 - 25^\circ\text{C}$ 温度下与市售或易通过类似化学方法制得的化合物 $XXIV$ 反应 $3 - 24$ 小时 (步骤 6), 其中 R^1 的定义同上, 当 A 为氧时, M 为溴或氯原子或烷基-或芳基-磷酸酯基。

例如, 其中 A 为硫的化合物 XXV 可通过在碱如氢氧化钾, 甲醇钠或乙醇钠存在下, 在适宜的溶剂如乙醇, 甲醇, 二甲基亚砷或 N , N -二甲基甲酰胺中于 $0 - 25^\circ\text{C}$ 温度下, 使化合物 $XXIII$ (其中 R^3 , R^4 , G 和 n 的定义同上, 且 TfO 代表三氟甲磺酸酯基) 与市售或易通过类似化学方法制得的化合物 $XXIV$ (其中 M 为 SH 基团(硫醇)) 反应 $4 - 24$ 小时制得 (步骤 7)。

其中 A 为亚甲基的化合物 XXV 的制备如下: 在催化量铜(I)盐存在下, 在适宜溶剂如乙醚或四氢呋喃中, 于 0°C - 溶剂回流温度下, 使化合物 $XXIII$ (其中 R^3 , R^4 , G 和 n 的定义同上) 与其中 M 为 $MgBr$ 基团的化合物 $XXIV$ 反应 $2 - 24$ 小时 (步骤 7)。其中 $M = MgBr$ 的化合物 $XXIV$ 可按照已知的格利雅试剂的制备方法由市售的溴化物和镁制备。

化合物 $XXIII$ 的制备如下: 以化合物 $XXII$ 为原料, 在吡啶或三乙胺存在下在二氯甲烷中, 于 -10 至 25°C 的温度下与三氟甲磺酸酐反应 $4 - 24$ 小时 (步骤 5)。

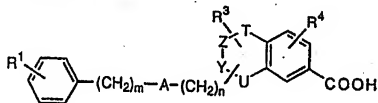
如由 V 制备其中 $D = COOH$ 的化合物 I 所述的那样, 以其中 $G = COOR^9$ 的 XXV 化合物为原料, 通过碱水解可以制得化合物 $VIIIa$ (步骤 8)。

化合物 $VIIIa$ 可以以其中 G 为氢的化合物 XXV 为原料通过下述反应制得: 在 Vilsmeier-Haack 反应条件下反应, 然后利用如 Jones 试剂氧化所得醛 $XXVI$ 成相应的甲酸。化合物 $XXVI$ 可通过使 XXV 在 N , N -二甲基甲酰胺或 N -甲基甲酰胺中于 $25 - 100^\circ\text{C}$ 的温度下与磷酸氯反

应 1 - 24 小时制得 (步骤 9)。在硫酸和水存在下, 在适宜溶剂如丙酮中于 0 - 25 °C 下用三氧化铬处理 XXVI 4 - 24 小时可以得到化合物 VIIIa (步骤 10)。

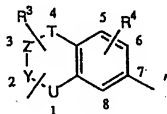
化合物 VIIIa 还可以以其中 G 为氯或溴的 XXV 为原料按下述得到: 在 Rosenmund-von Braun 反应条件下用腈取代卤素, 随后水解氨基得到甲酸。因此, 化合物 XVIII 可通过下述反应得到: 在合适的高沸点溶剂如 N - 甲基吡咯烷酮中, 于 150 - 230 °C 温度下使其中 G 为氯或溴原子的化合物 XXV 与氰化亚铜反应 2 - 18 小时 (步骤 11)。另一方面, 其中 A 为氧的化合物 XXVII 可通过颠倒其中进行的步骤 6 和 11 的顺序得到。最后, 通过在氢氧化钠或氢氧化钾存在下在适当溶剂如乙醇, 四氢呋喃或二噁烷中于 25 °C - 溶剂回流温度下碱水解起始化合物 XXVII 2 - 24 小时制得 (步骤 12)。

式 VIIIb 起始化合物:

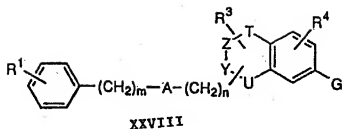


VIIIb

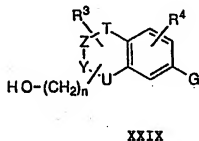
即其中 B 为苯并稠合杂环:



其中 R^3 , R^4 , Y - Z 和 T 的定义同上, U 为氧或硫原子, 且 -COOH 基团键合在苯并稠合杂环 7 - 位上的通式 VIII 化合物, 可按照和由 XXV 化合物按照步骤 (11) 和 (12) 制备 VIIIa 所述相同的合成方法由化合物 XXVIII 制得:

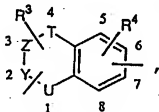


通过上面所述的由 XXII 制备 XXV 的合成方法中的任一种方法，可以由化合物 XXIX：

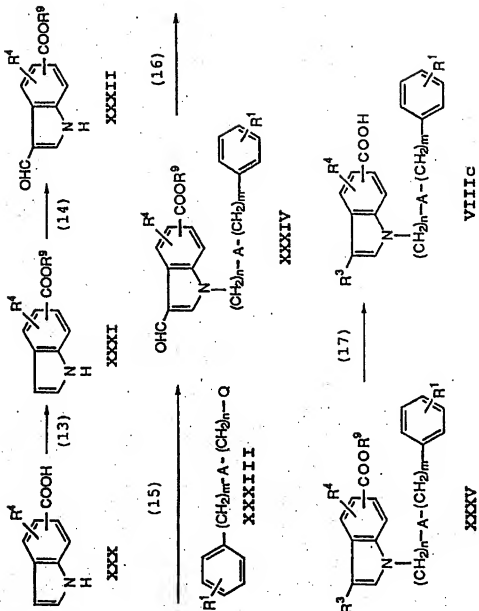


其中 R^3 ， R^4 ， T ， $Y-Z$ 和 n 的定义同上， U 为氧或硫，且 G 为氯或溴原子，来制备式 XXVIII 化合物。

例如，按照路线 4 中所述的合成顺序，可以制得式 VIIIc 化合物，即其中 B 为苯并稠合杂环：



其中 U 为被含 A 取代基 N -取代的氮原子， T 为单键， $Y-Z$ 为 $CH-CH$ ， R^1 ， R^3 ， R^4 ， A ， m 和 n 的定义同上， R^3 为位于杂环 3-位上的 (C_1-C_4) -烷基。



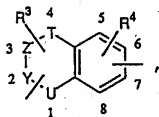
在这一反应路线中, 化合物 XXXI 可按照已知合成方法酯化市售化合物 XXX 制得 (步骤 13)。以 XXXI 为原料, 在 Vilsmeier-Haack 反应所述的常规条件下, 通过甲酰化作用, 可以制得化合物 XXXII。

化合物 XXXIV 可按下所述制得: 在适当碱如叔丁醇钾存在下, 在适当溶剂如 N, N - 二甲基甲酰胺中, 于 25 - 100 °C 的温度下, 用市售的或通过类似的化学转换反应易获得的化合物 XXXIII (其中 Q 为好的离去基团如氯或溴或烷基 - 或芳基 - 磺酸酯盐) N - 烷基化化合物 XXXII 2 - 24 小时 (步骤 15)。

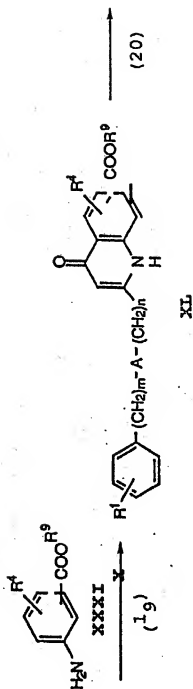
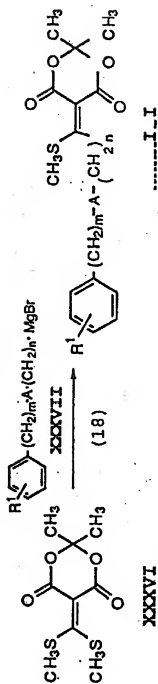
通过还原化合物 XXXIV 中的甲酰基能够得到其中 R³ 为甲基的化合物 XXXV (步骤 16)。例如, 所述转化可以在碘化锌存在下在适当溶剂中, 于 25 - 90 °C 的温度下, 用氨基硼氢化钠处理 1 - 18 小时来进行。其中 R³ 为 (C₁-C₄)-烷基 (但不为甲基) 的化合物 XXXV 可按下所述制得: 与适当的磷鎓盐进行 Wittig 反应, 然后在钨催化剂存在下在适当溶剂中于氢气氛下氢化还原所得烯烃。

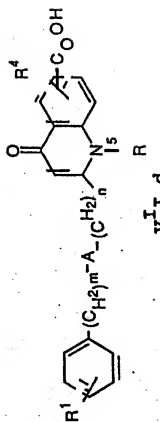
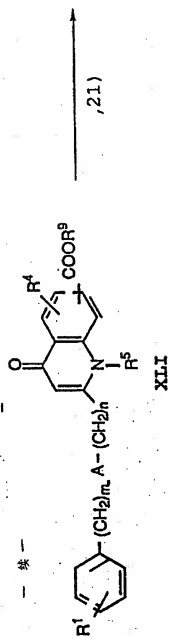
如由 V 制备其中 D = COOH 的化合物 I 部分所述, 通过碱水解, 可以由 XXXV 化合物制得化合物 VIIIc (步骤 17)。

例如, 按照路线 5 中所示的合成顺序, 可以制得式 VIIIId 起始化合物, 即其中 B 为苯并稠合杂环:



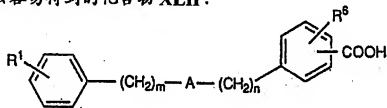
其中 U 为 NR⁵ 基团, T 为羰基, Y - Z 为 CH = CH 基团, R³ 为氢, R⁵ 为 (C₁-C₄)-烷基, 且 R¹, R², X, m 和 n 所代表的基团和数值同上的通式 VIII 化合物。





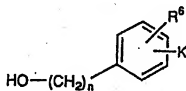
在这一合成路线中, 化合物 XXXVI 很容易按照文献中所述的方法通过市售 Meldrum 酸和二硫化碳反应, 继之用甲基碘甲基化而得到。按照由 XXIII 制备其中 $A = CH_2$ 的 XXV 中所述的方法, 通过 XXXVI 和格利雅试剂 XXXVII (由相应的溴按照已知的有机镁化合物的制备方法制得) 反应, 可以得到化合物 XXXVIII (步骤 18)。XXXVIII 与化合物 XXXIX 的反应能够制备 4-噻唑酮 XL (步骤 19)。在适当碱如氢氧化钠或氢氧化钾存在下, 在合适溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺或苯中, 于 0 - 100 °C 温度下 N-烷基化化合物 XL 4 - 24 小时, 可以得到化合物 XLI (步骤 20)。按照上面由 V 制备其中 $D = COOH$ 的 I 中所述的方法, 碱水解化合物 XLI 能够制备化合物 VIII_d (步骤 21)。

按照由 XXII 制备 VIII_a 所用的任一合成方法, 可以由市售或通过类似化学方法容易得到的化合物 XLII:



VIII_e

其中 R^6 和 n 的定义同上, 且 K 可以为 G 或为甲酰基 ($K = CHO$), 制得式 VIII_e 起始化合物:



XLII

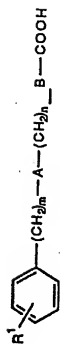
即其中 B 为 R^6 基团在苯环上的任一空位置上取代的苯基的式 VIII 化合物。

具体地, 当 n 为 0 时, 化合物 VIII_e 可按照两步法制备。第一步包括在 Mitsunobu 反应的一般条件下将其中 $n=0$ 和 $k=COOR^9$ 的化合物 XLII

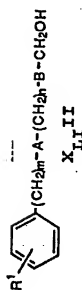
(为市售品或者容易按照类似化学方法制得)与其中 M 为 - OH 的化合物 XXIV 反应;也即在偶氮二甲酸二乙酯和三苯腈存在下,在适当溶剂如四氢呋喃中于室温下反应 XLII ($n=0$) 和 XXIV (其中 M = OH) 24 - 72 小时。另一方面,也可以用 Williamson O-烷基化反应代替 Mitsunobu 反应,使其中 $n=0$ 和 $K = COOR^9$ 的化合物 XLII 用碱如金属氢氧化物或碳酸盐处理,进而将其与其中 M 为氯或溴原子或烷基-或芳基-磺酸酯基的化合物 XXIV 在适当有机溶剂如 N, N - 二甲基甲酰胺中于 0 - 100 °C 下反应 2 - 24 小时。在第二步中,按照由 V 制备其中 D = COOH 的化合物 I 中所述的方法,水解前一步得到的酯,制得化合物 VIIIe。

例如,按照路线 6 中所示的合成方法,可以制得起始化合物 XI 和 XIX。

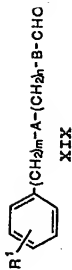
路线 6



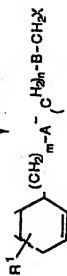
(22)



(24)



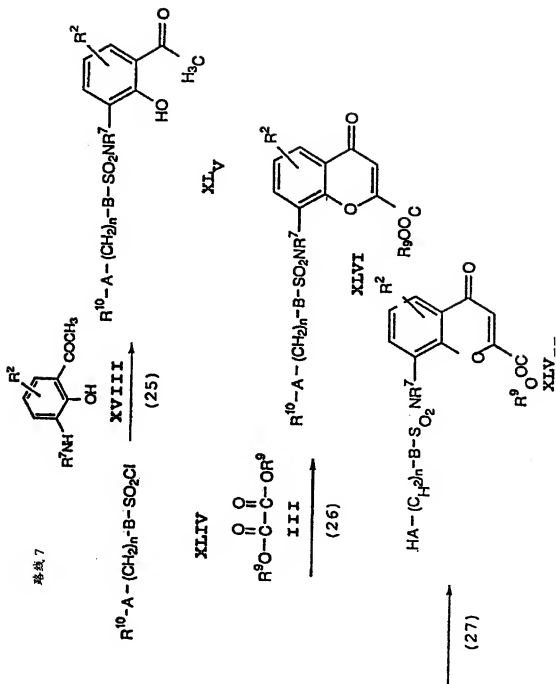
(2₃)



在这一反应路线中, 化合物 XLIII 可按下列所述制备: 例如, 在惰性溶剂如乙醚或四氢呋喃中于 25 °C - 溶剂回流温度下用氯化铝锂还原化合物 VIII 2 - 24 小时 (步骤 22)。其中 X 为烷基-或芳基- 磷酸酯基的化合物 XI 制备如下: 采用吡啶作为溶剂, 或在三乙胺存在下在适当溶剂如氯仿或二氯甲烷中于 - 20 至 25 °C 的温度下, 以化合物 XLIII 为原料, 与烷基-或芳基- 磷酸氯 (例如甲磷酸氯或甲苯磷酸氯) 反应 8 - 24 小时 (步骤 23)。化合物 XIX 则可按照文献中广泛描述的化学方法通过氧化化合物 XLIII 制得, 例如, 按下所述反应制得: 在惰性溶剂如二氯甲烷中于室温下用氯铬酸吡啶络盐或二氧化锰氧化 2 - 24 小时 (步骤 24)。另一方面, 其中 A 为氧的化合物 XIX 则可按照由 XLII 和 XXIV 制备 VIIIe 中所述的方法之一, 通过其中 K = CHO (甲酰基) 的化合物 XLII 与化合物 XXIV 反应制得。

按照路线 7 中所示的合成方法, 可以制备式 XLVII 起始化合物, 即其中 E 为 $-\text{COOR}^9$ 的通式 XIV 化合物。

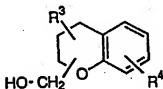
路线 7



在这一反应路线中, 可以在由 VIII 和 XVIII 为原料制备 IIa 中所述的条件下, 将其中 B 和 n 定义同上, A 为氧或硫原子且 R^{10} 为合适的羟基-或硫醇-保护基(例如当 B 为苯基, $n=0$ 时, R^{10} 可以是甲基)的化合物 XLIV 与化合物 XVIII 反应(步骤 25), 以得到化合物 XLV. 化合物 XLVI 则可按照上面由 II 为原料制备 V 中所述的方法, 通过使化合物 XLV 与化合物 III 反应, 继之用盐酸处理来制备(步骤 26). 断裂 XLVI 中的保护基 R^{10} (步骤 27)得到化合物 XLVII. 当 B 为苯基, $n=0$ 以及 R^{10} 为甲基时, 所述转变通过用三溴化硼在诸如二氯甲烷或乙醚之类的溶剂中于 -40°C 至室温温度下处理 4 - 24 小时完成.

当起始化合物 XLIV 为非市售品时, 它们可以通过类似化学方法以市售化合物为原料制得. 例如, 氯磺酰基基因可按照文献中所述的方法, 由二氧化硫气体置换相应重氮盐获得(Cornish E.J.等人, J. Pharm. Pharmac., 1966, 18, 65). 重氮盐可以相应的芳族胺为原料制得, 当所述的芳族胺为非市售品时, 其可由相应的甲酸为原料, 根据文献中所述的方法, 通过 Curitius 重排酰基叠氮得到(Campiani G.等人, 有机化学杂志(J. Org. Chem.), 1993, 58, 7665).

起始化合物 XXIIa:

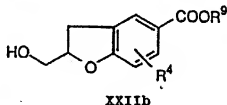


XXIIa

即其中 $T = \text{CH}_2$, $Y - Z = \text{CH}_2\text{CH}_2$, $U = \text{氧}$, $G = \text{氢}$ 和 $n=1$ 的通式 XXII 化合物, 可按照文献中所述的方法, 以市售品 2-羟基乙酰苯为原料制得. 例如, 羟甲基在二氢苯并吡喃环 2-位上的化合物 XXIIa 可按照下列文献中所述的方法制备: 例如, Augstein J.等人, 药物化学杂志(J. Med. Chem.), 1968, 11, 844 和 Urban F. J.等人, 杂环化学杂志(J. Heterocyclic Chem.), 1991, 29, 431. 羟甲基在二氢苯并吡喃环 3-位上的化合物 XXIIa 可按照例如, Okumura K.等人, 药物化学通报(Chem.

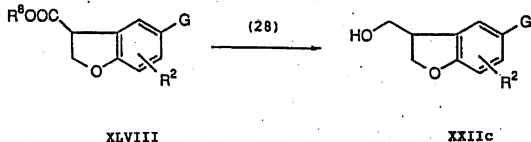
Pharm. Bull.), 1974, 22, 331 中所述的方法制备。羟甲基在二氢苯并呋喃环 4 - 位上的化合物 XXIIa 可按照例如 Solladie G. 等人在 合成(Synthesis), 1991, 569 中所述的方法制备。

按照文献中所述的方法(Eggler J. F. 等人, US 4703052), 以适当的市售品 4 - 羟基苯甲酸酯为原料, 可以制得起始化合物 XXIIb:



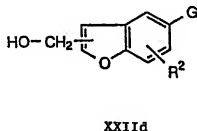
即, 其中 T - 单键, Y-Z = CH₂CH₂, G = COOR⁹, U = O, n=1 以及羟甲基位于二氢苯并呋喃环 2 - 位上的通式 XXII 化合物。

起始化合物 XXIIc, 即其中 T - 单键, Y-Z = CH₂CH₂, G=Br 或 Cl, U=O, n=1 以及羟甲基位于二氢苯并呋喃环 3 - 位上的通式 XXII 化合物, 可按下面所述制备: 在诸如甲醇, 乙醇或四氢呋喃的溶剂中, 在催化量水存在下, 于 20 °C 至溶剂回流温度下用适当的金属氢化物(如硼氢化钠)处理化合物 XLVIII - 24 小时(步骤 28)。



化合物 XLVIII 可按照文献中的方法制备(Boyle E.A. 等人, 药物化学杂志(J. Med. Chem.), 1986, 29, 894)。

起始化合物 XXIIId:

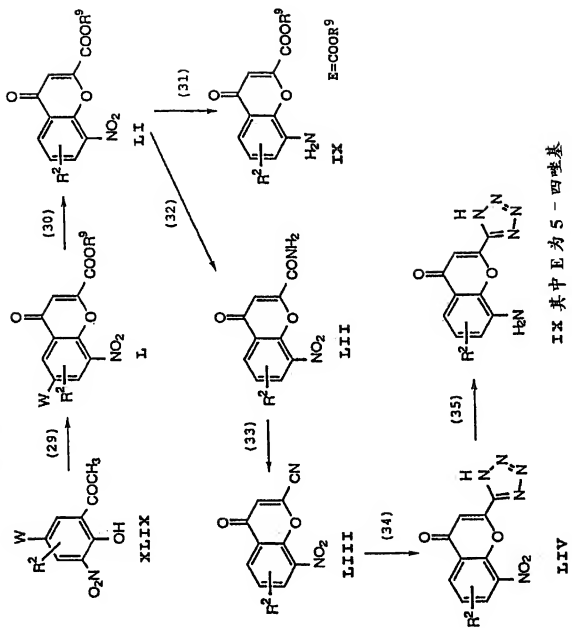


即其中 T = 单键, Y-Z = CH=CH, G=Br 或 Cl, U = O 以及 n=1 的通式 XXII 化合物, 可按照文献方法或通过文献中所述的类似产物的转变方法制得。因此, 其中羟甲基位于苯并呋喃环 2 - 位上的化合物 XXIIId 可按照例如 Dann O. 等人在 Liebigs Ann. Chem., 1982, 1836 中所述的方法制备。其中羟甲基位于苯并呋喃环 3 - 位上的化合物 XXIIId 可按下列所述制备: 在步骤 28 所述的条件下, 还原合适的苯并呋喃-3-羧酸酯, 再依次按照文献中所述方法制得 (Mustafa A., Chem. Heterocycl. Compd., Weissberger-Taylor Eds., John Wiley & Sons, N.Y., 1974, vol. 29, 114-117)。

起始化合物 XXIX 可以按照上面以市售品或易通过类似合成方法得到的化合物为原料制备化合物 XXII 部分所述的任一方法制得。

例如, 其中 R⁷ 为氢的起始化合物 IX 可按照路线 8 中所示的合成方法制备。

路线 8



以化合物 XLIX 为原料 (该化合物容易按照文献(JP 03095114, 1991)中所述的合成方法制得), 其中 R^2 的定义同上, W 可以为溴或氯原子, 通过在以 II 和 III 为原料制备化合物 V 中所述的条件下与化合物 III 反应 (步骤 29), 可以制得化合物 L。在催化量 10 % 钨-炭存在下, 在适当溶剂如 N, N-二甲基甲酰胺中, 于 100 °C 至溶剂回流温度下, 通过用甲酸使化合物 L 脱卤 2 - 8 小时, 可以得到化合物 LI (步骤 30)。例如, 通过在催化量 5 % 钨-炭存在下, 在常压和室温下, 在适当溶剂如甲醇, 乙醇或甲醇与氯仿混合物中, 氢化还原化合物 LI 中的硝基 1 - 8 小时, 可以得到其中 $E = COOR^9$ 的化合物 IX (步骤 31)。采用和上面由 V 制备 VII 中所述相同的方法, 化合物 LI 也可以通过三步法 (32, 33 和 34) 转变为四唑化合物 LIV。其中 E 为 5 - 四唑基的化合物 IX 可通过在上面由 LI 制备其中 $D = COOR^9$ 的化合物 IX 部分所述的条件下氢化化合物 LIV 得到。

其中 R^7 为氢的起始化合物 XVIII 可按照文献(JP 03095144, 1991)中所述的方法制备。

起始化合物 XXI 可以其中 R^7 为氢的化合物 XVIII 为原料通过下列反应制得: 首先在浓硫酸和水的混合物中于 - 10 至 10 °C 的温度下与亚硝酸钠反应 20 分钟 - 2 小时, 然后在铜粉存在下于 75 °C 下用碘化钾处理所述反应混合物 2 小时。

按照文献(Johnstone R.A.W.等人, 英国化学会志(J. Chem. Soc. C.), 1969, 2223)中所述的单烷基化伯胺的类似化学方法, 以相应的化合物 (其中 R^7 为氢) 为原料, 可以制得其中 R^7 为甲基的化合物 IX 和 XVIII。

起始化合物 XII 可以按照文献(Huan F. C.等人, 药物化学杂志(J. Med. Chem.), 1991, 34, 1704)所述方法制备。

本发明化合物显示出惊人的白细胞三烯作用的拮抗活性, 并且还显示出良好的口服生物利用度, 因而它们具有抗炎性和抗变应性性质, 这使得它们可用于治疗与这些介质有关的疾病。因此, 所述化合物可在人类疾病的治疗方面用于预防和治疗过敏性鼻炎, 支气管哮喘, 超敏反应如变应性结膜炎, 各种炎症如类风湿性关节炎, 骨关节炎, 腱炎, 粘液囊炎, 牛皮

癣和相关炎症。

本发明化合物还可用于治疗心血管系统疾病，如心脏局部缺血，心肌梗塞，冠状痉挛，心脏过敏反应，大脑水肿和内毒素性休克。

考虑到预定的治疗用途，可以采用如 Remington's Pharmaceutical Science Handbook, Mack Pub. Co. N.Y. U.S.A.中所述的常规技术和方法，将本发明化合物配制成适当的药物组合物。所述制剂的实例包括胶囊剂，片剂，糖浆等，而且每单位剂量含 1 - 1000mg 活性成分。

实施例

下列实施例用于说明本发明化合物的制备。

实施例 1: 8-[2 - (苄氧基甲基) 苯并二氢吡喃 - 6 - 甲酰氧基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸

1A 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸乙酯

将 2.68M 乙醇钠的乙醇溶液(21.9ml)缓慢加到 2 - 羟基乙酰苯(1.76ml, 14.7mmol)和草酸二乙酯(3.98ml, 29.4mmol)在无水乙醚(20ml)和无水乙醇(20ml)混合液中的溶液内。在回流下搅拌混合物 3 小时。然后用乙醚(40ml)稀释，加入 1M HCl(25ml)，并用乙醚(3x40ml)提取。干燥合并的乙醚相，并减压蒸除溶剂。将所得残留物溶于无水乙醇(60ml)，加入 0.380ml 浓盐酸。将所得混合物在 75 °C 下搅拌 1 小时。尔后向混合物中倒入 50ml 水，用乙酸乙酯(3x50ml)提取。有机相依次用碳酸氢钠饱和溶液和 NaCl 饱和溶液洗涤，干燥并减压蒸除溶剂，得到粗产物，用乙醚结晶纯化，由此得到 2.660g 标题产物(83%收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.41 (t, 3H); 4.43 (q, 2H); 7.08 (s, 1H); 7.42 (t, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.71 (t, 1H); 8.16 (dd, 1H).

1B 2 - 苯并二氢吡喃甲酸乙酯

在 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸乙酯(2.0g, 9.17mmol)

在甲醇(60ml)、氯仿(25ml)和冰乙酸(20ml)中的溶液内加入 10 % 钨-炭, 并将混合物于室压和室温下在氢气气氛中搅拌 24 小时。然后滤出催化剂, 并蒸发滤液至干。将残留物再溶于乙醚, 依次用 5 % 碳酸氢钠溶液和氯化钠饱和溶液洗涤。干燥混合物并减压蒸除溶剂, 得到 1.575g 标题产物 (84 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.38 (t, 3H); 2.01-2.29 (sc, 2H); 2.78 (m, 2H); 4.21 (q, 2H); 4.69 (dd, 1H); 6.82 (t, 1H); 6.90 (d, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.09 (t, 1H)。

1C 2-苯并二氢吡喃甲醇

在 2-苯并二氢吡喃甲酸乙酯(1.575g, 7.68mmol)在四氢呋喃(75ml)和水(2ml)混合液中的溶液内小批量分批加入硼氢化钠(0.686g, 18.2mmol), 并在室温下搅拌混合物 48 小时。然后冷却混合物至 -10°C , 加入丙酮(47ml), 并在室温下搅拌 0.5 小时。随后加入水(100ml), 并用二氯甲烷提取混合物。合并有机相, 干燥, 并减压蒸除溶剂, 从而得到 1.218g 标题产物 (97 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.87 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 2.18 (br s, 1H); 2.76 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 3.76 (dd, 1H); 3.85 (dd, 1H); 4.13 (m, 1H); 6.84 (sc, 2H); 7.07 (sc, 2H)。

1D 2-(苄氧基甲基)苯并二氢吡喃

惰性气氛下, 在 60 % 氯化钠的矿物油分散物(0.711g, 17.8mmol, 用无水石油醚预洗涤)的无水 N, N-二甲基甲酰胺(30ml)悬浮液内加入 2-苯并二氢吡喃甲醇(1.218g, 7.43mmol)的 N, N-二甲基甲酰胺(15ml)溶液, 并在室温下搅拌混合物 1 小时。随后加入苄基溴(2.12ml, 17.8mmol)的 N, N-二甲基甲酰胺(20ml)溶液和一些碘化四丁铵结晶, 并在室温下搅拌 18 小时。尔后加入 10ml 水, 并减压蒸除溶剂。将所得残留物分配到水(70ml)与乙醚(70ml)混合物内。分离各相, 并用乙醚(3x70ml)提取

水相。干燥合并的有机相，并减压蒸除溶剂，得到粗产物，采用硅胶柱快速色谱纯化，用石油醚：乙醚（9：1）洗脱，分离到 1.569g 标题产物（83 % 收率）。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.85 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 2.74 (m, 1H); 2.87 (m, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.71 (dd, 1H); 4.21 (m, 1H); 4.62 (s, 2H); 6.79-6.85 (sc, 2H); 7.00-7.10 (sc, 2H); 7.25-7.36 (sc, 5H)

1E 2 - (苄氧基甲基) - 6 - 苯并二氢吡喃甲醛

惰性气氛下，将磷酸氯(0.863ml, 9.26mmol)非常缓慢地加到 N - 甲基吡啶胺(1.14ml, 9.26mmol)内，并在室温下搅拌混合物 30 分钟。然后加入 2 - (苄氧基甲基) 苯并二氢吡喃(1.569g, 6.18mmol)，并在 65 °C 下搅拌 1.5 小时。随后用二氯甲烷(30ml)稀释混合物，并加入 15 % 乙酸钠溶液(20ml)，分离各相，依次用 1M 盐酸溶液和氯化钠饱和溶液洗涤有机相。干燥并减压蒸发溶剂，并所得残留物通过硅胶柱快速色谱纯化，用己烷：乙酸乙酯（10：1）洗脱，分离到 0.921g 标题产物（53 % 收率）。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.92 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 2.89 (m, 2H); 3.70 (dd, 1H); 3.76 (dd, 1H); 4.38 (m, 1H); 4.68 (s, 2H); 6.98 (d, 1H); 7.32-7.41 (sc, 5H); 7.64 (sc, 2H); 9.87 (s, 1H).

1F 2 - (苄氧基甲基) - 6 - 苯并二氢吡喃甲酸

0 °C 下，在 2 - (苄氧基甲基) - 6 - 苯并二氢吡喃甲醛(0.921g, 3.27mmol)的丙酮(5ml)溶液内加入由三氧化铬(0.326g, 3.27mmol)、水(0.95ml)和浓硫酸(0.27ml)混合物构成的 Jones 试剂。将混合物在室温下搅拌 18 小时，然后加入异丙醇(10ml)和水(50ml)混合液，用乙醚(3x30ml)提取。干燥有机相并减压蒸除溶剂，将得到的残留物通过硅胶柱色谱纯化，使用己烷：乙酸乙酯（7：3）洗脱，得到 0.580g 标题化合物（60 % 收率）。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.87 (m, 1H); 2.08 (m, 1H); 2.84 (m, 2H); 3.65 (dd, 1H); 3.72 (dd, 1H); 4.29 (m, 1H); 4.62 (s, 2H); 6.88 (d, 1H); 7.32-7.40 (sc, 5H); 7.82 (sc, 2H).

1G 乙酸4-溴苯酯

0℃下, 在4-溴苯酚(25g, 0.145mmol)在100ml氯仿中的溶液内加入三乙胺(20.1ml)和乙酐(16.4ml), 并在室温下搅拌2小时。尔后用0.2M HCl溶液洗涤混合物, 干燥并减压蒸除溶剂, 从而得到标题化合物, 为无色油状物(定量收率)。

1H 5-溴-2-羟基乙酰苯

将乙酸4-溴苯酯(31.3g, 0.145mol)和 AlCl_3 (47.3g)混合物在120℃加热2小时。然后冷却混合物至大约50℃, 小心地加入冰(70g)与浓盐酸(15ml)混合物。将所得混合物在100℃加热以制备均相溶液。然后冷却至室温, 用乙酸乙酯(4x100ml)提取。干燥有机相并减压蒸除溶剂, 得到的粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 氯仿 = 9: 1洗脱, 从而得到23.7g标题化合物(76%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.56 (s, 3H); 6.78 (d, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.72 (d, 1H); 12.10 (s, 1H).

1I 5-溴-2-羟基-3-硝基乙酰苯

在5-溴-2-羟基乙酰苯(23.7g, 0.110mol)的四氯化碳(90ml)溶液中加入浓硝酸(17.2ml)。在75℃下搅拌混合物50分钟, 然后使之冷却至室温。过滤回收沉淀固体, 用冷四氯化碳洗涤。真空干燥后, 得到20.9g标题产物, 为亮黄色固体(73%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.73 (s, 3H); 8.14 (d, 1H); 8.31 (d, 1H); 12.92 (s, 1H).

1J 3-氨基-2-羟基乙酰苯

按照B部分所述的方法, 以溶在甲醇: 二氯甲烷(9:1)中的5-溴-2-羟基-3-硝基乙酰苯为原料, 制得标题化合物, 为氢溴酸盐形式(定

量产率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 2.72 (s, 3H); 7.13 (t, 1H); 7.69 (dd, 1H); 8.08 (dd, 1H).

1K N - (3 - 乙酰基 - 2 - 羟基苯基) - 2 - (苄氧基甲基) 苯并二氢吡喃 - 6 - 甲酰胺

将 2 - (苄氧基甲基) - 6 - 苯并二氢吡喃甲酸(0.700g, 2.35mmol) 的草酰氯(5.98ml)悬浮液在 75 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 35 分钟。用氮气流蒸去过量草酰氯, 并将所得残留物溶于少量无水二氯甲烷中。0 $^{\circ}\text{C}$ 及惰性气氛下, 将这一溶液加到包含 3 - 氨基 - 2 - 羟基乙酰苯(0.550g, 2.37mmol), 吡啶(7ml) 和无水二氯甲烷(40ml)的溶液内。将所得混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后加二氯甲烷(40ml)稀释, 依次用 1M HCl 和氯化钠饱和溶液洗涤, 干燥并减压蒸除溶剂。所得粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 使用极性不断增强的石油醚: 氯仿混合物洗脱, 在洗脱剂含 40 % 氯仿比例时, 洗脱出 0.732g 标题化合物 (72 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.92 (m, 1H); 2.14 (m, 1H); 2.70 (s, 3H); 2.93 (m, 2H); 3.70 (dd, 1H); 3.78 (dd, 1H); 4.33 (m, 1H); 4.62 (s, 2H); 7.00 (m, 2H); 7.30-7.42 (sc, 5H); 7.51 (d, 1H); 7.70 (sc, 2H); 8.09 (s, 1H); 8.80 (d, 1H); 13.01 (s, 1H).

1L 8 - [2 - (苄氧基甲基) 苯并二氢吡喃 - 6 - 甲酰氨基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸乙酯

按照 A 部分所述的方法, 以 N - (3 - 乙酰基 - 2 - 羟基苯基) - 2 - (苄氧基甲基) 苯并二氢吡喃 - 6 - 甲酰胺和草酸二乙酯为原料, 制得标题化合物, 并通过在乙酸乙酯中温热结晶纯化 (66 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.47 (t, 3H); 1.90 (m, 1H); 2.11 (m, 1H); 2.89 (m, 2H); 3.67 (dd, 1H); 3.75 (dd, 1H); 4.32 (m, 1H); 4.49 (q, 2H); 4.65 (s, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.30-7.40 (sc, 5H); 7.47 (t, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.88 (dd, 1H); 8.74 (s, 1H); 8.93 (dd, 1H).

1M 8-[2-(苄氧基甲基)苯并二氢吡喃-6-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

在 8-[2-(苄氧基甲基)苯并二氢吡喃-6-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯(0.240g, 0.47mmol)在甲醇(15ml)和四氢呋喃(15ml)混合液中的悬浮液内加入 0.510 ml 1M NaOH 溶液, 在室温下搅拌 1.30 小时。然后蒸发混合物至干, 将所得残留物悬浮在水中, 加入 0.2M 盐酸至弱酸性 pH (pH = 4 - 5)。过滤回收固体, 用甲醇洗涤, 并在真空下用五氧化磷干燥, 从而得到 0.221g 标题化合物, 为白色固体, 在高于 283 °C 的温度下分解 (97 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CD₃OD/CDCl₃ 混合物) δ ppm: 1.82 (m, 1H); 2.12 (m, 1H); 2.85 (m, 2H); 3.62 (dd, 1H); 3.67 (dd, 1H); 4.23 (m, 1H); 4.57 (s, 2H); 6.85 (d, 1H); 7.01 (s, 1H); 7.20-7.30 (sc, 5H); 7.38 (t, 1H); 7.69 (m, 2H); 7.83 (dd, 1H); 8.48 (dd, 1H)。

实施例 2: N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(苄氧基甲基)苯并二氢吡喃-6-甲酰胺

2A 6-溴-8-硝基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

按照实施例 1 (A 部分) 所述的方法, 以 5-溴-2-羟基-3-硝基乙酰苯和草酸二乙酯为原料, 制备标题化合物, 并在四氢呋喃: 乙醇混合物中结晶纯化 (77 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45 (t, 3H); 4.49 (q, 2H); 7.21 (s, 1H); 8.48 (d, 1H); 8.58 (d, 1H)。

2B 8-硝基-4-氧代-4H-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

惰性气氛下, 将 6-溴-8-硝基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯(5.0g, 14.6mmol), 10%钯-炭(0.541g), 甲酸(7.90ml)和 N, N-二甲基甲酰胺(42ml)的混合物在 145 °C 下搅拌 5.75 小时。然后

冷却混合物并滤除催化剂，催化剂用 N, N - 二甲基甲酰胺洗涤。将所得滤液蒸发至干，并通过硅胶柱色谱纯化所得残留物，使用己烷：氯仿（85：15）洗脱，得到 2.019g 标题产物（55 % 收率）。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.46 (t, 3H); 4.50 (q, 2H); 7.21 (s, 1H); 7.61 (t, 1H); 8.41 (dd, 1H); 8.49 (dd, 1H).

2C 8 - 硝基 - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酰胺

向 8 - 硝基 - 4 - 氧代 - 4H - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸乙酯(2.109g, 8.02mmol)的无水乙醇(50ml)和无水四氢呋喃(50ml)溶液内通氨气 30 分钟。然后蒸发混合物至干，并将所得的固体残渣悬浮在浓盐酸(20ml)中，在室温下搅拌 4 小时。然后加水稀释混合物，过滤回收固体，反复用水洗涤，并在真空下用五氧化磷干燥，得到 1.515g 标题产物(81%收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 7.01 (s, 1H); 7.75 (t, 1H); 8.01 (br s, 1H); 8.37 (br s, 1H); 8.43 (dd, 1H); 8.61 (dd, 1H).

2D 8 - 硝基 - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲腈

0 °C 下，将磷酸氯(2.86ml)非常缓慢地加到无水 N, N - 二甲基甲酰胺(40ml)中，并在室温下搅拌混合物 35 分钟。然后加入 8 - 硝基 - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酰胺(1.515g, 6.47mmol)的 N, N - 二甲基甲酰胺(10ml)溶液，并将混合物在室温下搅拌 18 小时。随后将反应混合物倒入冰水混合物(100ml)中，用乙酸乙酯(4x40ml)提取。干燥并减压除去溶剂，所得残留物通过硅胶柱色谱纯化，使用己烷：氯仿（7：3）洗脱，分离到 1.094g 标题产物（78 % 收率）。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 7.01 (s, 1H); 7.70 (t, 1H); 8.38 (dd, 1H); 8.56 (dd, 1H).

2E 8-硝基-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃

将 8-硝基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲腈(1.094g, 5.06mmol), 叠氮化钠(1.638g, 25.3mmol), 氯化铵(1.349g, 25.3mmol)和无水 N,N-二甲基甲酰胺(50ml)混合物在 100 °C 搅拌 1.25h。然后冷却混合物至室温, 并倾入到 1M 盐酸溶液(50ml)内, 过滤回收所形成的沉淀物。将所得固体悬浮在浓盐酸(12ml)中, 在室温下搅拌 2.5 小时。随后加水(50ml)稀释此酸性混合物, 并用乙酸乙酯(4x30ml)提取。干燥有机相并减压蒸除溶剂, 由此得到 0.896g 标题产物 (69 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 7.21 (s, 1H); 7.73 (t, 1H); 8.41 (dd, 1H); 8.55 (dd, 1H)。

2F 8-氨基-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃

按照实施例 1 (B 部分)所述的方法, 通过在甲醇(65ml), 氯仿(20ml)和浓盐酸(2ml)混合物中借助 5 % 钼-炭(91mg)氯化 8-硝基-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃(0.896g, 3.46mmol) 8 小时, 制得标题化合物, 为相应的盐酸盐形式 (定量产率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.25 (s, 1H); 7.62 (t, 1H); 7.94 (d, 1H); 8.14 (d, 1H)。

2G N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(苄氧基甲基)苯并二氢吡喃-6-甲酰胺

按照实施例 1 (K 部分)所述的方法, 以 2-(苄氧基甲基)-6-苯并二氢吡喃甲酸和 8-氨基-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃为原料, 制备标题化合物, 为白色固体, 熔点 214 - 216 °C, 将其用甲醇结晶纯化 (57 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CD₃OD/CDCl₃ 混合物) δ ppm: 1.82 (m, 1H); 2.12 (m, 1H); 2.85 (m, 2H); 3.62 (dd, 1H); 3.67 (dd, 1H); 4.23 (m, 1H); 4.58 (s, 2H); 6.89 (d, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.20-7.34 (sc, 5H); 7.44 (t, 1H); 7.72 (dd, 2H); 7.87 (dd, 1H); 8.59 (dd, 1H); 8.80 (broad s, 1H).

实施例3: 8-[2-(3-苯基丙基)苯并二氢吡喃-6-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

3A 三氯甲磺酸 2-苯并二氢吡喃甲酯

0℃及惰性气氛下,在2-苯并二氢吡喃甲醇(0.765g, 4.67mmol)和吡啶(1.05ml)在无水二氯甲烷(25ml)的混合物内加入三氯甲磺酸酐(1.10ml, 6.53mmol),并将混合物在0℃下搅拌18小时,然后用二氯甲烷(20ml)稀释,加入25ml水,并将水相用二氯甲烷(3x20ml)提取。合并的有机相依次用1N HCl, 5% NaHCO₃和NaCl饱和溶液洗涤。干燥并除去溶剂,将所得残留物通过硅胶柱色谱纯化,用己烷:乙酸乙酯=9:1混合物洗脱,从而得到1.381g标题化合物(82%收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.90 (m, 1H); 2.05 (m, 1H); 2.82 (m, 1H); 2.93 (m, 1H); 4.33 (m, 1H); 4.64 (d, 2H); 6.86 (m, 2H); 7.07 (m, 2H).

3B 2-(3-苯基丙基)苯并二氢吡喃

惰性气氛下,在含碘结晶的镁(0.304g, 12.6mmol)的无水四氢呋喃(5ml)悬浮液中逐滴加入2-溴乙基苯(1.72ml, 12.6mmol)的无水四氢呋喃(12ml)溶液。自加入溴化物开始,将反应在室温下进行2.5h。然后在0℃下依次加入CuBr·(CH₃)₂S (163mg, 0.79mmol)的四氢呋喃(2ml)溶液和三氯甲磺酸 2-苯并二氢吡喃甲酯(1.381g, 4.67mmol)的四氢呋喃(5ml)溶液,并将混合物在0℃下搅拌2.5h。随后将混合物慢慢倒入二氯甲烷(25ml)和氯化铵饱和水溶液(20ml)混合物中。分离各相,将水相用二氯甲烷(4x25ml)提取。干燥合并的有机提取液并减压蒸除溶剂,得到的粗产物再通过硅胶柱色谱纯化,使用己烷:二氯甲烷=9:1洗脱,分离到0.990g

标题产物 (85 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.60-2.00 (sc, 6H);
2.67 (t, 2H); 2.70-2.88 (sc, 2H); 3.98 (m, 1H); 6.80 (m,
2H); 7.03 (m, 2H); 7.17-7.28 (sc, 5H).

3C 2 - (3 - 苯基丙基) - 6 - 苯并二氢吡喃甲醛

按照实施例 1 (E 部分) 所述的方法, 以 2 - (3 - 苯基丙基) 苯并二氢吡喃为原料, 制备标题化合物 (66 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.60-2.00 (sc, 6H);
2.68 (t, 2H); 2.82 (m, 2H); 4.08 (m, 1H); 6.88 (d, 1H);
7.18 (m, 3H); 7.26 (m, 2H); 7.60 (m, 2H); 9.81 (s, 1H).

3D 2 - (3 - 苯基丙基) - 6 - 苯并二氢吡喃甲酸

按照实施例 1 (F 部分) 所述的方法, 以 2 - (3 - 苯基丙基) - 6 - 苯并二氢吡喃甲醛为原料, 制备标题化合物 (66 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.70-2.10 (sc, 6H);
2.73 (t, 2H); 2.88 (m, 2H); 4.12 (m, 1H); 6.87 (d, 1H);
7.20 (m, 3H); 7.31 (m, 2H); 7.88 (m, 2H).

3E N - (3 - 乙酰基 - 2 - 羟基苯基) - 2 - (3 - 苯基丙基) 苯并二氢吡喃 - 6 - 甲酰胺

按照实施例 1 (K 部分) 所述的方法, 以 2 - (3 - 苯基丙基) - 6 - 苯并二氢吡喃甲酸和 3 - 氨基 - 2 - 羟基乙酰苯为原料, 制备标题化合物 (45 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.65-2.10 (sc, 6H);
2.70 (s, 3H); 2.73 (m, 2H); 2.88 (m, 2H); 4.10 (m, 1H);
6.89 (d, 1H); 6.99 (t, 1H); 7.20-7.35 (sc, 5H); 7.51 (d,
1H); 7.68 (m, 2H); 8.58 (br s, 1H); 8.79 (d, 1H);
13.01 (s, 1H).

3F 8 - [2 - (3 - 苯基丙基) 苯并二氢吡喃 - 6 - 甲酰氨基] - 4 - 氧

代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

按照实施例1 (A部分)所述方法,以N-(3-乙酰基-2-羟基苯基)-2-(3-苯基丙基)苯并二氢吡喃-6-甲酰胺和草酸二乙酯为原料,制备标题化合物,并通过硅胶柱色谱纯化,使用氯仿洗脱(47%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.48 (t, 3H); 1.65-2.10 (sc, 6H); 2.71 (t, 2H); 2.89 (m, 2H); 4.10 (m, 1H); 4.50 (q, 2H); 6.90 (d, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.20-7.35 (sc, 5H); 7.48 (t, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.88 (dd, 1H); 8.74 (s, 1H); 8.93 (dd, 1H).

3H8-[2-(3-苯基丙基)苯并二氢吡喃-6-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

按照实施例1 (M部分)所述的方法,以8-[2-(3-苯基丙基)苯并二氢吡喃-6-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯为原料,制得白色固体标题化合物,熔点325-326 $^{\circ}\text{C}$ (80%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 混合物) δ ppm: 1.65-2.10 (sc, 6H); 2.73 (t, 2H); 2.90 (m, 2H); 4.10 (m, 1H); 6.89 (d, 1H); 7.09 (s, 1H); 7.20-7.35 (sc, 5H); 7.47 (t, 1H); 7.77 (m, 2H); 7.92 (dd, 1H); 8.56 (dd, 1H).

实施例4: N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(3-苯基丙基)苯并二氢吡喃-6-甲酰胺

按照实施例2 (K部分)所述的方法,以2-(3-苯基丙基)-6-苯并二氢吡喃甲酸和8-氨基-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃为原料,制得白色固体标题化合物,该产物在高于370 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下分解。将产物用甲醇结晶纯化(65%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 混合物) δ ppm: 1.65-2.10 (sc, 6H); 2.71 (t, 2H); 2.90 (m, 2H); 4.11 (m, 1H); 6.89 (d, 1H); 7.15-7.35 (sc, 6H); 7.49 (t, 1H); 7.79 (m, 2H); 7.95 (d, 1H); 8.60 (d, 1H).

实施例 5: 8-[2-(苄氧基甲基)苯并呋喃-5-甲酰氧基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

5A (4-溴-2-甲酰基)苄氧基乙腈

在 5-溴水杨醛(5g, 24.8mmol), 碳酸钾(3.78g, 26.8mmol)和 N, N-二甲基甲酰胺(70 ml)的混合物内加入氯乙腈(1.87g, 24.8mol)的 N, N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液, 然后加入催化量碘化钾。将所得混合物在 80℃下搅拌 1.5h, 随后加入水(50ml), 并用乙酸乙酯(4x75ml)提取。干燥合并的有机相并减压除去溶剂, 得到 5.126g 标题化合物 (98 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.93 (s, 2H); 7.01 (d, 1H); 7.73 (dd, 1H); 8.00 (d, 1H)。

5B 5-溴-2-苯并呋喃甲酸

将 (4-溴-2-甲酰基)苄氧基乙腈(5.11g, 21.3mmol), 氢氧化钾(6.0g)和无水乙醇(250ml)的混合物回流 24 小时, 然后加水 75ml 稀释, 用 1M 盐酸酸化。减压蒸去挥发物, 所余含水残留物用乙酸乙酯(4x100ml)提取。干燥合并的有机相并减压蒸除溶剂, 得到黄色固体标题化合物, 熔点 249 - 252℃ (98 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 混合物) δ ppm: 7.50 (m, 3H); 7.80 (s, 1H)。

5C 5-溴-2-苯并呋喃甲酸乙酯

向 5-溴-2-苯并呋喃甲酸(5.01g, 20.8mmol)的无水乙醇(150ml)溶液中加入浓硫酸(15ml), 并搅拌回流混合物 2 小时。然后减压蒸除挥发物, 所余残留物用碳酸氢钠饱和溶液中和并用乙酸乙酯(4x100ml)提取。干燥混合物并减压蒸除溶剂, 得到 5.19g 标题化合物, 为白色固体, 熔点 58 - 60℃ (93 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.34 (t, 3H); 4.35 (q, 2H); 7.39 (m, 3H); 7.71 (d, 1H)。

5D (5-溴-2-苯并咪唑基) 甲醇

在 5-溴-2-苯并咪唑甲酸乙酯(2.20g, 8.19mmol)的四氢呋喃(75ml)溶液中加入硼氢化钠(1.24g)和数滴水。搅拌回流混合物 18 小时, 然后再加入数滴浓盐酸。蒸去挥发物, 所余残留物加水稀释并用乙醚(3x75ml)提取。干燥和减压蒸除溶剂后, 将所得粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 使用石油醚: 氯仿 = 60: 40 洗脱, 分离到 1.19g 标题产物, 为白色固体, 熔点 101 - 103 °C (收率 64 %)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.10 (br s, 1H); 4.76 (s, 2H); 6.60 (s, 1H); 7.33 (m, 2H); 7.66 (s, 1H).

5E 2-(羟甲基)苯并咪唑-5-甲腈

将 5-溴-2-苯并咪唑基甲醇(1.19g, 5.24mmol), 氰化亚铜(0.470g, 5.25mmol)和 N-甲基吡咯烷酮(15ml)的溶液在 200 °C 搅拌 3.5 小时, 然后倒入乙二胺(6g)的水(80ml)溶液内, 用乙酸乙酯(3x75ml)提取。干燥有机相并减压蒸除溶剂。将所得粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 使用极性不断增强的正己烷: 乙酸乙酯混合物洗脱, 从而得到 0.671g 标题产物, 为黄色固体, 熔点 113 - 114 °C (74 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.82 (s, 2H); 6.74 (s, 1H); 7.54 (m, 2H); 7.87 (s, 1H).

5F 2-(苄氧基甲基)苯并咪唑-5-甲腈

将氢化钾(0.990g, 5.04mmol)在 20 % 矿物油的分散物用无水己烷荡析洗涤, 然后再悬浮在无水苯(75ml)中。0 °C 及惰性气氛下, 向这一悬浮液中加入 2-(羟甲基)苯并咪唑-5-甲腈(0.671mg, 3.89mmol)的苯(10ml)溶液, 并在室温下搅拌 15 分钟, 然后加入苄基溴(0.825ml)和催化量碘化四丁铵。将混合物在室温下搅拌 4 小时, 然后加入 50ml 水, 用乙酸乙酯(4x50ml)提取。干燥有机相并除去溶剂, 并将所得的粗产物通过硅胶柱色

谱纯化, 使用极性不断增强的正己烷: 乙酸乙酯混合物洗脱, 从而得到 1.087g 标题化合物, 为淡黄色油状物 (82 % 油状物)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.54 (s, 2H); 4.55 (s, 2H); 6.66 (s, 1H); 7.28 (m, 5H); 7.45 (s, 2H); 7.79 (s, 1H).

5G 2 - (苄氧基甲基) 苯并呋喃 - 5 - 甲酸

在 2 - (苄氧基甲基) 苯并呋喃 - 5 - 甲腈(1.087g, 4.13mmol)的乙醇(150ml)溶液中加入 35 % NaOH (55ml), 并在搅拌下回流 3 小时。然后将混合物用 1M HCl 酸化, 蒸发挥发物并将残留物用乙酸乙酯 (4x100ml)提取。干燥有机相, 并减压蒸除溶剂, 得到 1.165g 标题化合物, 为白色固体, 熔点 129 - 132 $^{\circ}\text{C}$ (产率定量)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.67 (s, 4H); 6.81 (s, 1H); 7.40 (m, 5H); 7.56 (d, 1H); 8.12 (d, 1H); 8.41 (s, 1H).

5H N - (3 - 乙酰基 - 2 - 羟基苯基) - 2 - (苄氧基甲基) 苯并呋喃 - 5 - 甲酰胺

按照实施例 1 (K 部分) 所述的方法, 以 2 - (苄氧基甲基) 苯并呋喃 - 5 - 甲酸和 3 - 氨基 - 2 - 羟基乙酰苯为原料, 制得淡黄色固体标题化合物, 熔点 92 - 94 $^{\circ}\text{C}$, 将它们通过硅胶柱色谱纯化 (98 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.58 (s, 3H); 4.60 (s, 4H); 6.74 (d, 1H); 6.91 (t, 1H); 7.34 (m, 5H); 7.41 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.82 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 8.63 (s, 1H); 8.73 (d, 1H).

5I 8 - [2 - (苄氧基甲基) 苯并呋喃 - 5 - 甲酰氨基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并呋喃 - 2 - 甲酸

按照实施例 1 (A 部分) 所述的方法, 以 N - (3 - 乙酰基 - 2 - 羟基苯基) - 2 - (苄氧基甲基) 苯并呋喃 - 5 - 甲酰胺和草酸二乙酯为原料, 制得 8 - [2 - (苄氧基甲基) 苯并呋喃 - 5 - 甲酰氨基] - 4 - 氧

代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯, 随后再按照实施例1 (M部分) 所述的方法, 进行水解, 得到白色固体标题化合物, 熔点 215 - 218 °C (总收率 65 %).

¹H-N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 4.61 (s, 2H); 4.72 (s, 2H); 6.97 (s, 1H); 7.11 (s, 1H); 7.38 (m, 5H); 7.57 (t, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.38 (s, 1H).

实施例 6: 8-(2-苄氧基甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氧基)-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

6A 4-烯丙氧基苯甲酸乙酯

在 4-羟基苯甲酸乙酯(10.0g, 60.2mmol)和碳酸钾(8.32g, 60.2mmol)的丙酮(50ml)混合物中加入烯丙基溴(7.22ml, 66.2mmol), 并回流混合物 18 小时. 然后滤出碳酸钾并减压蒸除溶剂, 从而得到 12.3g 仅含标题化合物的粗产物 (99 % 收率).

¹H-N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.36 (t, 3H); 4.32 (q, 2H); 4.54 (d, 2H); 5.28 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.03 (m, 1H); 6.90 (d, 2H); 7.98 (d, 2H).

6B 3-烯丙基-4-羟基苯甲酸乙酯

将 4-烯丙氧基苯甲酸乙酯(10.0g, 48.5mmol)和 N, N-二甲基苯胺(20ml)的混合物在 200 °C 下搅拌 48 小时, 然后加 150ml 乙酸乙酯稀释, 并用 1M HCl 洗涤. 干燥并蒸除溶剂, 将所得粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 使用正己烷: 乙酸乙酯 (95: 5) 洗脱, 由此得到 6.85g 标题化合物 (69 % 收率).

¹H-N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.37 (t, 3H); 3.45 (d, 2H); 4.35 (q, 2H); 5.14 (d, 2H); 6.02 (m, 1H); 6.89 (d, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.83 (s, 1H).

6C 2-羟甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸乙酯

在 3-烯丙基-4-羟基苯甲酸乙酯(6.74g, 32.7mmol)的氯仿(105ml)

溶液中加入间-氯过苯甲酸(11.40g, 66.1mmol), 并在搅拌下回流混合物 4 小时。然后蒸发溶剂, 将所得粗产物再溶于乙酸乙酯, 用 1M NaOH 溶液洗涤。干燥并除去溶剂, 所得粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用正己烷: 乙酸乙酯 (90: 10) 洗脱, 分离到 5.95g 标题化合物 (82 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (t, 3H); 3.02 (dd, 1H); 3.20 (dd, 1H); 3.74 (dd, 1H); 3.84 (dd, 1H); 4.29 (q, 2H); 4.95 (m, 1H); 6.69 (d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.79 (d, 1H).

6D 2-苄氧基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-2-甲酸乙酯

按照实施例 1 (D 部分) 所述的方法, 以 2-羟甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酸乙酯和苄基溴为原料制备标题化合物, 并通过硅胶柱色谱纯化, 使用正己烷: 乙酸乙酯 (95: 5) 洗脱 (65 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.32 (t, 3H); 2.93 (dd, 1H); 3.13 (dd, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.59 (dd, 1H); 4.27 (q, 2H); 4.51 (dd, 2H); 4.94 (m, 1H); 6.75 (d, 1H); 7.19-7.27 (sc, 5H); 7.78 (s, 1H); 7.85 (dd, 1H).

6E 2-苄氧基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-2-甲酸

在 2-苄氧基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.62g, 5.47mmol)的甲醇(70ml)溶液中加入 1M 氢氧化锂溶液(54.7ml). 搅拌下回流混合物 3 小时, 然后用 1M HCl 中和, 并减压蒸除甲醇。将所得粗产物悬浮于水(20ml)中, 用乙酸乙酯(4x25ml)提取。干燥有机相, 减压蒸除溶剂后得到 1.436g 标题化合物, 进一步用甲醇结晶纯化 (97 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.02 (dd, 1H); 3.26 (dd, 1H); 3.65 (dd, 1H); 3.68 (dd, 1H); 4.60 (dd, 2H); 5.05 (m, 1H); 6.82 (d, 1H); 7.22-7.33 (sc, 5H); 7.90 (s, 1H); 7.94 (d, 1H).

6F N-(3-乙酰基-2-羟基苄基)-2-苄氧基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺

按照实施例 1 (E 部分) 所述的方法, 以 2-苄氧基甲基-2, 3-

-二氢苯并呋喃-2-甲酸和3-氨基-2-羟基乙酰苯为原料,制得淡黄色固体标题化合物,熔点 103 - 105 °C。将它们通过硅胶柱色谱纯化 (74 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.64 (s, 3H); 3.06 (dd, 1H); 3.31 (dd, 1H); 3.66 (dd, 1H); 3.70 (dd, 1H); 4.61 (dd, 2H); 5.06 (m, 1H); 6.86 (d, 1H); 6.85 (t, 1H); 7.26-7.34 (sc, 5H); 7.46 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.74 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.74 (d, 1H), 12.96 (s, 1H)。

6G 8 - (2-苄氧基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基)-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

按照实施例 1 (A 部分) 所述的方法,以 N-(3-乙酰基-2-羟基苯基)-2-苄氧基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺和草酸二乙酯为原料,制得黄色固体标题化合物,熔点 166 - 168 °C,并用乙醇结晶纯化 (73 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (t, 3H); 3.12 (dd, 1H); 3.36 (dd, 1H); 3.70 (dd, 1H); 3.73 (dd, 1H); 4.50 (q, 2H); 4.63 (dd, 2H); 5.11 (m, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.30-7.38 (sc, 5H); 7.47 (t, 1H); 7.79 (d, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.73 (s, 1H); 8.92 (d, 1H)。

6H 8 - (2-苄氧基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基)-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

按照实施例 1 (M 部分) 所述方法,以 8-(2-苄氧基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基)-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯为原料,制得黄色固体标题化合物,熔点 184 - 188 °C (60 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CD₃OD/CDCl₃ 混合物) δ ppm: 3.12 (dd, 1H); 3.36 (dd, 1H); 3.70 (dd, 1H); 3.73 (dd, 1H); 4.63 (s, 2H); 5.11 (m, 1H); 6.91 (d, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.30-7.38 (sc, 5H); 7.49 (t, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.90 (dd, 1H); 8.73 (dd, 1H)。

实施例 7: N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-苄氧基甲基-2,3-二氢苯并吡喃-5-甲酰胺

7A N-[4-氧代-2-氨基甲酰基-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-苄氧基甲基-2,3-二氢苯并吡喃-5-甲酰胺

在 8-(2-苄氧基甲基-2,3-二氢苯并吡喃-5-甲酰氨基)-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯(528mg, 1.06mmol)在甲醇(25ml)和无水四氢呋喃(25ml)中的溶液内通氨气 30 分钟。然后蒸发至干, 将所得固体残渣溶于四氢呋喃: 甲醇 1: 1 混合物(15ml)中, 并加入 0.5ml 浓盐酸。在搅拌下回流此混合物 1.5h, 然后减压蒸除溶剂。将所得粗产物悬浮在水中, 通过过滤回收不溶固体, 反复用水洗涤, 真空下用五氧化磷干燥, 从而得到 527mg 标题化合物(定量收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 3.08 (dd, 1H); 3.36 (dd, 1H); 3.70 (m, 2H); 4.57 (s, 2H); 5.12 (m, 1H); 6.84 (s, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.28-7.38 (sc, 5H); 7.53 (t, 1H); 7.83-7.89 (sc, 4H); 8.24 (br s, 1H); 8.32 (d, 1H); 8.65 (br s, 1H).

7B N-[4-氧代-2-氨基-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-苄氧基甲基-2,3-二氢苯并吡喃-5-甲酰胺

按照实施例 2 (D 部分) 所述的方法, 以 N-[4-氧代-2-氨基甲酰基-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-苄氧基甲基-2,3-二氢苯并吡喃-5-甲酰胺为原料, 制备标题化合物, 并将它们通过硅胶柱色谱纯化, 使用极性不断增强的石油醚: 氯仿混合物洗脱(56%收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.12 (dd, 1H); 3.35 (dd, 1H); 3.71 (m, 2H); 4.64 (dd, 2H); 5.10 (m, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.28-7.35 (sc, 5H); 7.50 (t, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.88 (dd, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.83 (d, 1H).

7C N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-苄氧基甲基-2,3-二氢苯并吡喃-5-甲酰胺

将 N-[4-氧代-2-氟基-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-苄氧基甲基-2,3-二氢苯并吡喃-5-甲酰胺(300mg, 0.66mmol), 叠氮化钠(129mg, 1.99mmol), 氯化铵(107mg, 1.99mmol)和无水 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)的混合物在 100 °C 搅拌 1.25h。然后冷却混合物至室温, 倒入 1M 盐酸溶液(10ml)内, 过滤回收所形成的沉淀物, 从而得到 111mg 标题化合物, 为白色固体, 熔点 200 - 202 °C, 将它们用甲醇:二氯甲烷混合物结晶纯化 (68 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 3.09 (dd, 1H); 3.37 (dd, 1H); 3.70 (m, 2H); 4.58 (s, 2H); 5.13 (m, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.28-7.35 (sc, 5H); 7.57 (t, 1H); 7.87-7.95 (m, 3H); 8.25 (dd, 1H); 10.00 (s, 1H)。

实施例 8; 8-[2-(3-苄基丙基)-2,3-二氢苯并吡喃-5-甲酰氧基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

8A 2-三氟甲磺酰氧基甲基-2,3-二氢苯并吡喃-5-甲酸乙酯

按照实施例 3 (A 部分) 所述的方法, 由 2-羟甲基-2,3-二氢苯并吡喃-5-甲酸乙酯制备标题化合物 (88 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.38 (t, 3H); 3.07 (dd, 1H); 3.44 (dd, 1H); 4.34 (q, 2H); 4.60 (dd, 1H); 4.67 (dd, 1H); 5.17 (m, 1H); 6.84 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.91 (d, 1H)。

8B 2-(3-苄基丙基)-2,3-二氢苯并吡喃-5-甲酸乙酯

按照实施例 3 (B 部分) 所述的方法, 以 2-三氟甲磺酰氧基甲基-2,3-二氢苯并吡喃-5-甲酸乙酯和 2-溴乙基苯为原料, 制备标题化合物, 并通过硅胶柱色谱纯化, 使用正己烷: 乙酸乙酯 (95: 5) 洗脱 (75 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.31 (t, 3H); 1.60-1.83 (m, 4H); 2.60 (t, 2H); 2.73 (dd, 1H); 3.15 (dd, 1H); 4.29 (q, 2H); 4.74 (m, 1H); 6.70 (d, 1H); 7.10-7.29

(sc, 5H); 7.80 (s, 1H); 7.82 (d, 1H).

8C 2 - (3 - 苯基丙基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酸

按照实施例 6 (E 部分)所述的方法,以 2 - (3 - 苯基丙基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酸乙酯为原料,制备标题化合物 (98 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.60-1.85 (m, 4H); 2.62 (t, 2H), 2.76 (dd, 1H); 3.21 (dd, 1H); 4.78 (m, 1H); 6.65 (d, 1H); 7.10-7.29 (sc, 5H); 7.81 (sc, 2H).

8D N - (3 - 乙酰基 - 2 - 羟基苯基) - 2 - (3 - 苯基丙基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰胺

按照实施例 1 (K 部分)所述的方法,以 2 - (3 - 苯基丙基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 羧酸和 3 - 氨基 - 2 - 羟基乙酰苯为原料,制备标题化合物 (60 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.60-1.85 (m, 4H); 2.55 (s, 3H); 2.63 (t, 2H); 2.80 (dd, 1H); 3.22 (dd, 1H); 4.79 (m, 1H); 6.71 (d, 1H); 6.86 (t, 1H); 7.11-7.25 (sc, 5H); 7.38 (d, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.34 (s, 1H); 8.66 (d, 1H).

8E 8 - [2 - (3 - 苯基丙基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰氨基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸乙酯

按照实施例 1 (A 部分)所述方法,以 N - (3 - 乙酰基 - 2 - 羟基苯基) - 2 - (3 - 苯基丙基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰胺和草酸二乙酯为原料,制得标题化合物,并将它们用热乙醇结晶纯化 (67 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45 (t, 3H); 1.70-1.92 (m, 4H); 2.71 (t, 2H); 2.93 (dd, 1H); 3.38 (dd, 1H); 4.50 (q, 2H); 4.93 (m, 1H); 6.85 (d, 1H); 7.16 (s, 1H); 7.18-7.32 (sc, 5H); 7.47 (t, 1H); 7.77 (dd, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.87 (dd, 1H); 8.71 (s, 1H); 8.93 (dd, 1H).

8F 8-[2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

按照实施例1(M部分)所述的方法,以8-[2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯为原料,制得黄色固体标题化合物,熔点184-185℃,将它们用甲醇浸提纯化(41%收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 1.65-1.85 (m, 4H); 2.68 (t, 2H); 2.91 (dd, 1H); 3.38 (dd, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.94 (s, 1H); 7.15-7.32 (sc, 5H); 7.54 (t, 1H); 7.83 (dd, 1H); 7.88 (m, 2H); 8.07 (dd, 1H); 10.01 (s, 1H)。

实施例9: N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺

9A N-[4-氧代-2-氨基甲酰基-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺

按照实施例7(A部分)所述的方法,以8-[2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯为原料,制备标题化合物(定量收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 1.65-1.85 (m, 4H); 2.68 (t, 2H); 2.91 (dd, 1H); 3.38 (dd, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.85 (s, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.15-7.32 (sc, 5H); 7.55 (t, 1H); 7.82-7.95 (m, 3H); 8.24 (br s, 1H); 8.30 (d, 1H); 8.75 (br s, 1H)。

9B N-[4-氧代-2-氨基-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺

按照实施例2(D部分)所述的方法,以N-[4-氧代-2-氨基甲酰基-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺为原料,制得标题化合物,并将它们通过硅胶柱色谱进一步纯化,使用极性不断增强的石油醚:乙醚混合物洗脱(55

%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.70-1.95 (m, 4H); 2.71 (t, 2H); 2.90 (dd, 1H); 3.34 (dd, 1H); 5.00 (m, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.84 (d, 1H); 7.15-7.32 (sc, 5H); 7.48 (t, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.86 (d, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.80 (d, 1H)。

9C N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺

按照实施例7(C部分)所述的方法, 以N-[4-氧代-2-氨基-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺为原料, 制得淡黄色固体标题化合物, 熔点 234 - 235 $^{\circ}\text{C}$ 。将它们进一步用甲醇: 二氯甲烷混合物结晶纯化 (61 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 1.65-1.85 (m, 4H); 2.66 (t, 2H); 2.92 (dd, 1H); 3.39 (dd, 1H); 4.96 (m, 1H); 6.90 (d, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.15-7.32 (sc, 5H); 7.56 (t, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.92 (s, 1H); 8.24 (dd, 1H); 9.98 (s, 1H)。

实施例10: 8-(1-苄硫基甲基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基)-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

10A 2-苄硫基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-2-甲酸乙酯

惰性气氛下, 在苄硫醇(0.992ml, 8.47mmol)的无水乙醇(10ml)溶液中加入氢氧化钾(0.712g, 12.7mmol)的无水乙醇(10ml)溶液。15分钟后, 在室温及搅拌下, 再加入三氯甲磺酰氧基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酸乙酯(3.00g, 8.47mmol)的乙醇(15ml)溶液。在室温下搅拌所得混合物24小时。然后减压蒸除挥发性物质, 将所余残留物分配到水(50ml)和乙酸乙酯(50ml)混合物内, 水相用乙酸乙酯(3x40ml)提取。干燥合并的有机相, 并减压蒸除溶剂, 得到2.810g标题化合物, 为黑色油状物(定量产率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.34 (t, 3H); 2.68 (dd, 1H); 2.77 (dd, 1H); 2.98 (dd, 1H); 3.25 (dd, 1H);

3.78 (s, 2H); 4.31 (q, 2H); 4.92 (m, 1H); 6.76 (d, 1H);
7.19-7.27 (sc, 5H); 7.82 (s, 1H); 7.86 (dd, 1H).

10B 2 - 苄硫基甲基 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 2 - 甲酸

在 2 - 苄硫基甲基 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 2 - 甲酸乙酯(2.70g, 8.53mmol)的乙醇(100ml)溶液内加入 1M 氢氧化钾溶液(42.6ml). 搅拌下回流混合物 3 小时, 然后用 1M HCl 中和, 并减压蒸除乙醇. 将所余残留物悬浮在水(30ml)中, 用乙酸乙酯(4x30ml)提取. 干燥有机相, 并减压蒸除溶剂, 得到 2.172g 标题化合物, 为棕色固体, 熔点 125 - 127 °C (85 % 收率).

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.70 (dd, 1H); 2.81 (dd, 1H); 3.02 (dd, 1H); 3.32 (dd, 1H); 3.79 (s, 2H); 4.98 (m, 1H); 6.80 (d, 1H); 7.20-7.27 (sc, 5H); 7.89 (s, 1H); 7.97 (d, 1H).

10C N - (3 - 乙酰基 - 2 - 羟基苯基) - 2 - 苄硫基甲基 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰胺

按照实施例 1 (K 部分) 所述的方法, 以 2 - 苄硫基甲基 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 2 - 甲酸和 3 - 氨基 - 2 - 羟基乙酰苯为原料, 制得黄色固体标题化合物, 熔点 119 - 121 °C. 将它们通过硅胶柱色谱进一步纯化, 使用正己烷 - 乙酸乙酯 (90: 10) 洗脱 (86 % 收率).

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.61 (s, 3H); 2.68 (dd, 1H); 2.80 (dd, 1H); 3.06 (dd, 1H); 3.34 (dd, 1H); 3.79 (s, 3H); 4.95 (m, 1H); 6.83 (d, 1H); 6.93 (t, 1H); 7.21-7.35 (sc, 5H); 7.46 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 8.53 (s, 1H); 8.74 (d, 1H).

10D 8 - (2 - 苄硫基甲基 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰氨基) - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸乙酯

按照实施例 1 (A 部分) 所述的方法, 以 N - (3 - 乙酰基 - 2 - 羟基苯基) - 2 - 苄硫基甲基 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰胺和草

酸二乙酯为原料，制得标题化合物，为浅黄色固体，熔点 175 - 177 °C，并将它们通过硅胶柱色谱进一步纯化，使用氯仿洗脱（81 % 收率）。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (t, 3H); 2.72 (dd, 1H); 2.34 (dd, 1H); 3.09 (dd, 1H); 3.38 (dd, 1H); 3.80 (s, 3H); 4.49 (q, 2H); 4.99 (m, 1H); 6.85 (d, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.21-7.35 (sc, 5H); 7.43 (t, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.85 (d, 1H); 8.70 (s, 1H); 8.89 (d, 1H).

10E 8 - (2 - 苄硫基甲基 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰氨基) - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸

按照实施例 1 (M 部分)所述的方法，以 8 - (2 - 苄硫基甲基 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰氨基) - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸乙酯为原料，制得黄色固体标题化合物，熔点 122 - 125 °C (81% 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 2.80 (d, 2H); 3.05 (dd, 1H); 3.20 (dd, 1H); 3.85 (s, 3H); 5.08 (m, 1H); 6.91 (s, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.27 (m, 1H); 7.34 (d, 4H); 7.54 (t, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.88 (d, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.08 (dd, 1H); 10.04 (s, 1H).

实施例 11: 8 - [2 - (4' - 氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰氨基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸

11A 2 - (4' - 氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 2 - 甲酸乙酯

按照实施例 1 (D 部分)所述的方法，以 2 - 羟甲基 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酸乙酯和 4' - 氟苄基溴为原料，制备标题化合物，并通过硅胶柱色谱纯化，使用正己烷; 乙酸乙酯 (95 : 5) 洗脱 (68 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.34 (t, 3H); 2.99 (dd, 1H); 3.23 (dd, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.68 (dd, 1H); 4.30 (q, 2H); 4.52 (dd, 2H); 5.03 (m, 1H); 6.79 (d, 1H); 7.00 (t, 2H); 7.26 (dd, 2H); 7.83 (s, 1H); 7.87 (dd, 1H).

11B 2 - (4'-氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 2 - 甲酸

按照实施例 6 (E 部分) 所述的方法, 以 2 - (4'-氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 2 - 甲酸乙酯为原料, 制备标题化合物, 并用甲醇结晶纯化 (94 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.01 (dd, 1H); 3.27 (dd, 1H); 3.65 (m, 2H); 4.58 (dd, 2H); 5.05 (m, 1H); 6.81 (d, 1H); 7.00 (t, 2H); 7.27 (dd, 2H); 7.86 (s, 1H); 7.92 (dd, 1H); 12.20 (宽信号, 1H)。

11C N - (3 - 乙酰基 - 2 - 羟基苯基) - 2 - (4'-氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰胺

按照实施例 1 (K 部分) 所述的方法, 以 2 - (4'-氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 2 - 甲酸为原料, 制备标题化合物, 并通过硅胶柱色谱纯化, 使用正己烷: 氯仿 (1: 1) 洗脱 (81 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.60 (s, 3H); 3.05 (dd, 1H); 3.30 (dd, 1H); 3.65 (m, 2H); 4.58 (dd, 2H); 5.05 (m, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.92 (t, 1H); 7.01 (t, 2H); 7.27 (m, 2H); 7.43 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.73 (s, 1H); 8.51 (s, 1H); 8.71 (d, 1H); 12.96 (s, 1H)。

11D 8 - [2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

按照实施例 1 (A 部分) 所述的方法, 以 N - (3 - 乙酰基 - 2 - 羟基苯基) - 2 - (4'-氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰胺和草酸二乙酯为原料, 制备标题化合物, 并将它们通过硅胶柱色谱进一步纯化, 使用正己烷: 氯仿 (1: 2) 洗脱 (53 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (t, 3H); 3.10 (dd, 1H); 3.35 (dd, 1H); 3.70 (m, 2H); 4.49 (q, 2H); 4.58 (dd, 2H); 5.10 (m, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.01 (t, 2H); 7.13 (s, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.44 (t, 1H); 7.77 (dd, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.87 (d, 1H); 8.71 (s, 1H); 8.90 (d, 1H)。

11E 8 - [2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

按照实施例 1 (M 部分) 所述的方法, 以 8 - [2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯为原料, 制得黄色固体标题化合物, 熔点 195 - 197 °C。将它们用甲醇结晶纯化。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 3.10 (dd, 1H); 3.37 (dd, 1H); 3.68 (d, 2H); 4.56 (s, 2H); 5.12 (m, 1H); 6.91 (d, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.17 (t, 2H); 7.38 (t, 2H); 7.54 (t, 1H); 7.88 (sc, 3H); 8.08 (dd, 1H); 10.03 (s, 1H).

实施例 12; N - [4 - 氧代 - 2 - (1H - 5 - 四唑基) - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 8 - 基] - 2 - (4' - 氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰胺

12A N - [4 - 氧代 - 2 - 氨基甲酰基 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 8 - 基] - 2 - (4' - 氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰胺

- 20 °C 下, 在 8 - [2 - (4' - 氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰氨基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸乙酯 (1.219g, 2.36mmol) 的无水四氢呋喃 (100ml) 溶液内加入饱和氨/甲醇溶液 (12ml, 大约为 4M 浓度溶液)。在 0 °C 下搅拌所得混合物 4 小时, 然后除去溶剂, 得到 1.158g 标题化合物 (定量产率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 3.09 (dd, 1H); 3.35 (dd, 1H); 3.67 (s, 2H); 4.56 (s, 2H); 5.11 (m, 1H); 6.87 (s, 1H); 6.92 (d, 1H); 7.18 (t, 2H); 7.38 (t, 2H); 7.53 (t, 1H); 7.84 (sc, 3H); 8.25 (br s, 1H); 8.38 (d, 1H); 8.60 (br s, 1H); 10.25 (s, 1H).

12B N - [4 - 氧代 - 2 - 氨基 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 8 - 基] - 2 - (4' - 氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 甲酰胺

按照实施例 2 (D 部分) 所述方法, 通过在 0 °C 下于 DMF 中反应 N

-[4-氧代-2-氨基甲酰基-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺与磷酸氯0.5小时,制得标题化合物,将它们通过硅胶柱色谱纯化,用石油醚:氯仿(1:1)洗脱(77%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.10 (dd, 1H); 3.33 (dd, 1H); 3.70 (m, 2H); 4.59 (dd, 2H); 5.10 (m, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.89 (d, 1H); 7.02 (t, 2H); 7.38 (m, 2H); 7.48 (t, 1H); 7.72 (dd, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.35 (s, 1H); 8.79 (d, 1H)。

12C N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺

按照实施例7(C部分)所述的方法,以N-[4-氧代-2-氨基-4H-1-苯并吡喃-8-基]-2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺为原料,制得白色固体标题化合物(熔点229-232 $^{\circ}\text{C}$),并用乙醚浸提纯化(77%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 3.12 (dd, 1H); 3.40 (dd, 1H); 3.72 (d, 2H); 4.60 (dd, 2H); 5.12 (m, 1H); 6.93 (d, 1H); 7.05 (t, 2H); 7.25 (s, 1H); 7.33 (m, 2H); 7.52 (t, 1H); 7.89 (d, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.96 (dd, 1H); 8.73 (d, 1H); 10.05 (s, 1H)。

实施例13: 8-[7-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氧基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

13A 3-氯-4-羟基苯甲酸甲酯

按照实施例5(C部分)所述方法,以3-氯-4-羟基苯甲酸为原料,制备标题化合物(87%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.39 (t, 3H); 4.37 (q, 2H); 7.04 (d, 1H); 7.89 (dd, 1H); 8.06 (d, 1H)。

13B 4-烯丙氧基-3-氯苯甲酸乙酯

按照实施例6(A部分)所述方法,以3-氯-4-羟基苯甲酸乙

酯为原料，制备标题化合物（91 % 收率）。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.39 (t, 3H); 4.37 (q, 2H); 4.69 (d, 2H); 5.35 (dd, 1H); 5.49 (dd, 1H); 6.07 (m, 1H); 6.94 (d, 1H); 7.91 (dd, 1H); 8.07 (d, 1H).

13C 3-烯丙基-5-氯-4-羟基苯甲酸乙酯

按照实施例6（B部分）所述方法，以4-烯丙氧基-3-氯苯甲酸乙酯为原料，制备标题化合物，并通过减压(0.2 托)蒸馏纯化（定量产率）。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.38 (t, 3H); 3.45 (d, 2H); 4.35 (q, 2H); 5.09 (d, 1H); 5.14 (d, 1H); 6.01 (m, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.92 (d, 1H).

13D 7-氯-2-羟基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酸乙酯

按照实施例6（C部分）所述方法，以3-烯丙基-5-氯-4-羟基苯甲酸乙酯为原料，制备标题化合物（80 % 收率）。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.37 (t, 3H); 3.19 (dd, 1H); 3.33 (dd, 1H); 3.78 (dd, 1H); 3.97 (dd, 1H); 4.33 (q, 2H); 5.09 (m, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.85 (d, 1H).

13E 7-氯-2-三氟甲磺酰氧基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酸乙酯

按照实施例3（A部分）所述方法，以7-氯-2-羟基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酸乙酯为原料，制备标题化合物（定量产率）。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.38 (t, 3H); 3.20 (dd, 1H); 3.53 (dd, 1H); 4.32 (q, 2H); 4.67 (dd, 1H); 4.77 (dd, 1H); 5.28 (m, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.88 (d, 1H).

13F 7-氯-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酸乙酯

按照实施例3（B部分）所述方法，以7-氯-2-三氟甲磺酰氧基

基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酸乙酯和2-溴乙基苯为原料, 制备标题化合物, 并通过硅胶柱色谱纯化, 使用石油醚: 乙酸乙酯 (95: 5) 洗脱 (58% 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.36 (t, 3H); 1.70-1.92 (m, 4H); 2.68 (t, 2H), 2.91 (dd, 1H); 3.34 (dd, 1H); 4.32 (q, 2H); 4.95 (m, 1H); 7.15-7.30 (sc, 5H); 7.71 (d, 1H); 7.86 (d, 1H)。

13G 2 - (3-苯基丙基) - 2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酸

按照实施例6 (E部分) 所述方法, 以7-氯-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酸乙酯为原料, 制备标题化合物 (92% 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.70-1.92 (m, 4H); 2.70 (t, 2H), 2.95 (dd, 1H); 3.40 (dd, 1H); 4.99 (m, 1H); 7.15-7.30 (sc, 5H); 7.73 (d, 1H); 7.83 (d, 1H)。

13H N - (3-乙酰基-2-羟基苯基) - 7-氯-2 - (3-苯基丙基) - 2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺

按照实施例1 (K部分) 所述方法, 以7-氯-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酸为原料, 制备标题化合物, 并将它们通过硅胶柱色谱纯化, 使用石油醚: 氯仿 (1: 1) 洗脱 (84% 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.88 (m, 4H); 2.50 (s, 3H); 2.63 (t, 2H); 2.82 (dd, 1H); 3.24 (dd, 1H); 4.84 (m, 1H); 6.79 (t, 1H); 7.11-7.25 (sc, 5H); 7.29 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.58 (d, 1H)。

13I 8 - [7-氯-2 - (3-苯基丙基) - 2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氧基] - 4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

按照实施例1 (A部分) 所述方法, 以N-(3-乙酰基-2-羟基苯基)-7-氯-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺为原料, 制备标题化合物, 并利用硅胶柱色谱进一步纯化, 使用

极性不断增强的石油醚: 氯仿混合物洗脱 (57 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.47 (t, 3H); 1.76-1.96 (m, 4H); 2.72 (t, 2H); 3.01 (dd, 1H); 3.44 (dd, 1H); 4.51 (q, 2H); 5.03 (m, 1H); 7.16 (s, 1H); 7.19-7.33 (sc, 5H); 7.47 (t, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.89 (dd, 1H); 8.66 (s, 1H); 8.88 (dd, 1H)。

13J 8-[7-氯-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

按照实施例 1 (M 部分) 所述方法, 以 8-[7-氯-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯为原料, 制得白色固体标题化合物, 熔点 224 - 225 $^{\circ}\text{C}$, 并将它们通过硅胶柱色谱纯化, 使用氯仿: 甲醇 (98: 2) 洗脱 (54 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 混合物) δ ppm: 1.75-1.95 (m, 4H); 2.73 (t, 2H); 3.02 (dd, 1H); 3.46 (dd, 1H); 5.04 (m, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.19-7.32 (sc, 5H); 7.50 (t, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.94 (dd, 1H); 8.53 (dd, 1H)。

实施例 14: 8-[2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-6-氯-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

14A 乙酸 4-氯苯酯

按照实施例 1 (G 部分) 所述方法, 以 4-氯苯酚为原料, 制得标题化合物, 为无色油状物 (94 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.29 (s, 3H); 7.06 (d, 4H)。

14B 5-氯-2-羟基乙酰苯

按照实施例 1 (H 部分) 所述方法, 以乙酸 4-氯苯酯为原料, 制得白色固体标题化合物, 熔点 55 - 58 $^{\circ}\text{C}$, 并将它们通过硅胶柱色谱纯化, 使用石油醚: 氯仿 (9: 1) 洗脱 (78 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.62 (s, 3H); 6.95 (dd, 1H); 7.22 (dt, 1H); 7.40 (dd, 1H); 11.98 (s, 1H)。

14C 5-氟-2-羟基-3-硝基乙酰苯

按照实施例 1 (I 部分) 所述方法, 以 5-氟-2-羟基乙酰苯为原料, 制得黄色固体标题化合物, 并将它们通过硅胶柱色谱纯化, 使用石油醚: 氯仿(1:1)洗脱 (52 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.72 (s, 3H); 7.81 (dd, 1H); 7.96 (d, 1H); 12.62 (s, 1H).

14D 3-氨基-5-氟-2-羟基乙酰苯

按照实施例 1 (B 部分) 所述方法, 以 5-氟-2-羟基-3-硝基乙酰苯为原料, 制备标题化合物 (定量产率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 2.55 (s, 3H); 6.68 (dd, 1H); 7.84 (dd, 1H).

14E N-(3-乙酰基-5-氟-2-羟基苯基)-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺

按照实施例 1 (K 部分) 所述方法, 以 2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸和 3-氨基-5-氟-2-羟基乙酰苯为原料, 制备标题化合物, 并通过硅胶柱色谱纯化, 用石油醚: 氯仿 (1:1) 洗脱 (79 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.70-1.95 (m, 4H); 2.58 (s, 3H); 2.70 (t, 2H); 2.89 (dd, 1H); 3.31 (dd, 1H); 4.79 (m, 1H); 6.72 (d, 1H); 7.11-7.25 (sc, 5H); 7.40 (d, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.65 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.66 (d, 1H).

14F 8-[2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺基]-6-氟-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

按照实施例 1 (A 部分) 所述方法, 以 N-(3-乙酰基-5-氟-2-羟基苯基)-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5

- 甲酰胺和草酸二乙酯为原料, 制备标题化合物, 并用乙醇结晶纯化 (55 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.48 (t, 3H); 1.70-1.92 (m, 4H); 2.79 (t, 2H); 2.90 (dd, 1H); 3.32 (dd, 1H); 4.48 (q, 2H); 4.90 (m, 1H); 6.80 (d, 1H); 7.08 (s, 1H); 7.18-7.32 (sc, 5H); 7.42 (dd, 1H); 7.69 (dd, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.70 (dd, 1H); 8.71 (s, 1H).

14G 8-[2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-6-氯-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

按照实施例 1 (M 部分) 所述方法, 以 8-[2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-6-氯-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯为原料, 制得白色固体标题化合物, 熔点 183-185 $^{\circ}\text{C}$, 并将它们通过硅胶柱色谱纯化, 用氯仿: 甲醇 (95: 5) 洗脱 (66 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 1.65-1.85 (m, 4H); 2.64 (t, 2H); 2.87 (dd, 1H); 3.31 (dd, 1H); 4.91 (m, 1H); 6.83 (d, 1H); 6.87 (s, 1H); 7.15-7.32 (sc, 5H); 7.49 (dd, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.82 (s, 1H); 8.14 (dd, 1H); 10.17 (s, 1H).

实施例 15: 8-[4-氯-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

15A 4-烯丙氧基-2-氯苄腈

按照实施例 6 (A 部分) 所述方法, 以 2-氯-4-羟基苄腈为原料, 制得白色固体标题化合物, 熔点 50-52 $^{\circ}\text{C}$ (98 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.59 (m, 2H); 5.35 (dd, 1H); 5.40 (dd, 1H); 6.00 (m, 1H); 6.88 (dd, 1H); 7.03 (d, 1H); 7.59 (d).

15B 5-烯丙基-2-氯-4-羟基苄腈和 3-烯丙基-2-氯-4-羟基苄腈

按照实施例 6 (B 部分) 所述方法, 以 4-烯丙氧基-2-氯苄腈

为原料, 制得 5-烯丙基-2-氯-4-羟基苄腈和 3-烯丙基-2-氯-4-羟基苄腈混合物。利用硅胶柱色谱法分离这两种异构体, 用石油醚: 乙醚 (8: 2) 洗脱, 分离到异构体 5-烯丙基-2-氯-4-羟基苄腈 (39% 收率), 在用石油醚: 乙醚 (6: 4) 洗脱时, 分离到异构体 3-烯丙基-2-氯-4-羟基苄腈 (51% 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm (异构体 3): 3.61 (d, 5.07-5.18 (m, 2H); 5.95 (m, 1H); 6.86 (d, 1H); 7.46 (d, 1H).

15C 4-氯-2-羟甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲腈

按照实施例 6 (C 部分) 所述方法, 以 3-烯丙基-2-氯-4-羟基苄腈为原料, 制备标题化合物 (92% 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.14 (dd, 1H); 3.32 (dd, 1H); 3.79 (dd, 1H); 3.91 (dd, 1H); 5.08 (m, 1H); 6.72 (d, 1H); 7.41 (d, 1H).

15D 4-氯-2-三氟甲磺酰氧基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲腈

按照实施例 3 (A 部分) 所述方法, 以 4-氯-2-羟甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲腈为原料, 制备标题化合物 (64% 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.19 (dd, 1H); 3.50 (dd, 1H); 4.68 (dd, 1H); 4.70 (dd, 1H); 5.30 (m, 1H); 6.81 (d, 1H); 7.50 (d, 1H).

15E 4-氯-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲腈

按照实施例 3 (B 部分) 所述方法, 以 4-氯-2-三氟甲磺酰氧基

基甲基-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲腈和2-溴乙基苯为原料, 制备标题化合物, 并通过硅胶柱色谱纯化, 用石油醚: 乙醚 (95: 5) 洗脱 (68 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.65-1.90 (m, 4H); 2.68 (t, 2H), 2.87 (dd, 1H); 3.12 (dd, 1H); 4.92 (m, 1H); 6.69 (d, 1H); 7.14-7.32 (sc, 5H); 7.40 (d, 1H).

15F 4-氯-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酸

按照实施例5 (G部分) 所述方法, 以4-氯-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲腈为原料, 制备标题化合物 (89 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.65-1.90 (m, 4H); 2.70 (t, 2H), 2.91 (dd, 1H); 3.38 (dd, 1H); 4.93 (m, 1H); 6.69 (d, 1H); 7.14-7.32 (sc, 5H); 7.98 (d, 1H).

15G N-(3-乙酰基-2-羟基苯基)-4-氯-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺

按照实施例1 (K部分) 所述方法, 以4-氯-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酸和3-氨基-2-羟基乙酰苯为原料, 制备标题化合物 (93 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.85 (m, 4H); 2.60 (s, 3H); 2.65 (t, 2H); 2.90 (dd, 1H); 3.32 (dd, 1H); 4.88 (m, 1H); 6.71 (d, 1H); 6.92 (t, 1H); 7.15-7.30 (sc, 5H); 7.43 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 8.75 (d, 1H); 8.80 (s, 1H); 12.92 (s, 1H).

15H 8-[4-氯-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氧基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

按照实施例1 (A部分) 所述方法, 以N-(3-乙酰基-2-羟基苯基)-4-氯-2-(3-苯基丙基)-2, 3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺和草酸二乙酯为原料, 制备标题化合物, 并通过硅胶柱色谱纯化, 用石油醚: 氯仿 (4: 6) 洗脱 (61 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.40 (t, 3H); 1.70-

1.92 (m, 4H); 2.68 (t, 2H); 2.91 (dd, 1H); 3.35 (dd, 1H); 4.42 (q, 2H); 4.92 (m, 1H); 6.72 (d, 1H); 7.10 (s, 1H); 7.15-7.32 (sc, 5H); 7.40 (t, 1H); 7.85 (dd, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.93 (d, 1H); 9.42 (s, 1H).

15I 8-[4-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

按照实施例1 (M部分)所述方法,以8-[4-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯为原料,制得淡黄色固体标题化合物,该固体在265℃下分解(81%收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CD₃OD/CDCl₃ 混合物) δ ppm: 1.65-1.92 (m, 4H); 2.70 (t, 2H); 2.94 (dd, 1H); 3.41 (dd, 1H); 4.92 (m, 1H); 6.75 (d, 1H); 7.11 (s, 1H); 7.15-7.35 (sc, 5H); 7.48 (m, 2H); 7.94 (d, 1H); 8.79 (d, 1H).

实施例16: 8-[6-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

16A 6-氯-2-羟甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲腈

按照实施例6 (C部分)所述方法,以5-烯丙基-2-氯-4-羟基苄腈为原料,制得标题化合物,并通过硅胶柱色谱纯化,使用石油醚:氯仿(1:4)洗脱(79%收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.10 (dd, 1H); 3.29 (dd, 1H); 3.77 (dd, 1H); 3.92 (dd, 1H); 5.08 (m, 1H); 6.88 (d, 1H); 7.41 (s, 1H).

16B 6-氯-2-三氟甲磺酰氧基甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲腈

按照实施例3 (A部分)所述方法,以6-氯-2-羟甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲腈为原料,制备标题化合物(76%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.13 (dd, 1H); 3.49 (dd, 1H); 4.68 (dd, 1H); 4.69 (dd, 1H); 5.30 (m, 1H); 6.93 (s, 1H); 7.44 (s, 1H).

16C 6-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲腈

按照实施例3(B部分)所述方法,以6-氯-2-三氯甲磺酰氧基甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲腈和2-溴乙基苯为原料,制备标题化合物,并通过硅胶柱色谱纯化,用石油醚:乙醚(9:1)洗脱(20%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.65-1.90 (m, 4H); 2.66 (t, 2H); 2.78 (dd, 1H); 3.23 (dd, 1H); 4.89 (m, 1H); 6.78 (d, 1H); 7.14-7.30 (sc, 6H).

16D 6-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸

按照实施例5(G部分)所述方法,以6-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲腈为原料,制备标题化合物(77%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.65-1.90 (m, 4H); 2.62 (m, 3H); 3.07 (m, 1H); 4.76 (m, 1H); 6.68 (s, 1H); 7.14-7.32 (sc, 5H); 7.71 (s, 1H).

16E N-(3-乙酰基-2-羟基苯基)-6-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺

按照实施例1(K部分)所述方法,以6-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸和3-氨基-2-羟基乙酰苯为原料,制备标题化合物,并通过硅胶柱色谱纯化,使用己烷:乙酸乙酯(1:1)洗脱(42%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.85 (m, 4H); 2.56 (s, 3H); 2.63 (t, 2H); 2.74 (dd, 1H); 3.18 (dd, 1H); 4.80 (m, 1H); 6.72 (d, 1H); 6.87 (t, 1H); 7.15-7.30 (sc, 5H); 7.38 (dd, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.71 (d, 1H);

8.86 (s, 1H); 12.92 (s, 1H).

16F 8-[6-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

按照实施例1(A部分)所述方法,以N-(3-乙酰基-2-羧基苯基)-6-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺和草酸二乙酯为原料,制备标题化合物,并通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚:氯仿(4:6)洗脱(75%收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.42 (t, 3H); 1.70-1.92 (m, 4H); 2.68 (t, 2H); 2.85 (dd, 1H); 3.29 (dd, 1H); 4.45 (q, 2H); 4.92 (m, 1H); 6.81 (s, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.15-7.32 (sc, 5H); 7.43 (t, 1H); 7.85 (dd, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.93 (d, 1H); 9.52 (s, 1H).

16G 8-[6-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

按照实施例1(M部分)所述方法,以8-[6-氯-2-(3-苯基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯为原料,制得淡黄色固体标题化合物,该固体在265℃下分解(78%收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CD₃OD/CDCl₃ 混合物) δ ppm: 1.65-1.92 (m, 4H); 2.70 (t, 2H); 2.80 (dd, 1H); 3.22 (dd, 1H); 4.80 (m, 1H); 6.73 (s, 1H); 7.11 (s, 1H); 7.15-7.35 (sc, 5H); 7.42 (t, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.86 (dd, 1H); 8.81 (d, 1H).

实施例17: N-[4-氧代-2-(1H-5-四唑基)-4H-1-苯并吡喃-8-基]-1-(4-苯基丙基)-3-甲基吡啶-5-甲酰胺

17A 吡啶-5-甲酸甲酯

按照实施例13(A部分)所述方法,以吡啶-5-甲酸为原料,制备标题化合物(92%收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.98 (s, 3H); 6.64 (t,

1H); 7.26 (t, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.91 (dd, 1H); 8.43 (s, 1H); 8.53 (br s, 1H).

17B 3-甲酰基吡啶-5-甲酸甲酯

按照实施例1 (E部分)所述方法,以吡啶-5-甲酸甲酯为原料,制备标题化合物(90%收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 3.90 (s, 3H); 6.63 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 10.00 (s, 1H); 12.46 (br s, 1H).

17C 1-(4-苄基丁基)-3-甲酰基吡啶-5-甲酸甲酯

在3-甲酰基吡啶-5-甲酸甲酯(2.234g, 11.0mmol)和叔丁醇钾(1.259g, 11.2mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(50ml)溶液内加入1-溴-4-苄基丁烷(2.385g, 11.2mmol),并在室温下搅拌18小时。然后减压蒸除溶剂,将所得残留物分配到NaCl饱和溶液(50ml)和氯仿(50ml)内,并将水相用氯仿(3x50ml)提取。干燥并减压蒸除溶剂,将所得粗产物通过硅胶柱色谱纯化,使用正己烷:乙酸乙酯(70:30)洗脱,从而得到2.847g标题化合物(87%收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.66 (m, 2H); 1.91 (m, 2H); 2.64 (t, 2H); 3.93 (s, 3H); 4.16 (t, 2H); 7.11 (d, 2H); 7.19 (m, 1H); 7.25 (d, 2H); 7.33 (d, 1H); 7.70 (s, 1H); 8.01 (dd, 1H); 8.99 (s, 1H); 9.98 (s, 1H).

17D 1-(4-苄基丁基)-3-甲基吡啶-5-甲酸甲酯

在1-(4-苄基丁基)-3-甲酰基吡啶-5-甲酸甲酯(600mg, 1.79mmol)的无水二氯甲烷(15ml)溶液内依次加入碘化锌(857mg, 2.69mmol)和氨基硼氢化钠(843mg, 13.41mmol)。将所得混合物在85℃下搅拌1.5h。然后通过硅藻土过滤,用二氯甲烷(200ml)洗涤固体。减压蒸除溶剂,将所得粗产物通过硅胶柱色谱纯化,使用正己烷:乙酸乙酯(98:2)洗脱,由此分离到459mg标题化合物(80%收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.59 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.32 (s, 3H); 2.58 (t, 2H); 3.91 (s, 3H); 4.00 (t, 2H); 6.84 (s, 1H); 7.08 (d, 2H); 7.17 (m, 1H); 7.20-7.27 (m, 3H); 7.87 (dd, 1H); 8.34 (d, 1H).

17E 1 - (4 - 苯基丁基) - 3 - 甲基咪唑 - 5 - 甲酸

按照实施例 6 (E 部分) 所述方法, 以 1 - (4 - 苯基丁基) - 3 - 甲基咪唑 - 5 - 甲酸甲酯为原料, 制备标题化合物 (定量收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.60 (m, 2H); 1.80 (m, 2H); 2.34 (s, 3H); 2.59 (t, 2H); 4.02 (t, 2H); 6.86 (s, 1H); 7.10 (d, 2H); 7.18 (d, 1H); 7.22-7.26 (m, 3H); 7.97 (dd, 1H); 8.45 (d, 1H).

17F N - [4 - 氧代 - 2 - (1H - 5 - 四唑基) - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 8 - 基] - 1 - (4 - 苯基丁基) - 3 - 甲基咪唑 - 5 - 甲酰胺

按照实施例 1 (K 部分) 所述方法, 以 1 - (4 - 苯基丁基) - 3 - 甲基咪唑 - 5 - 羧酸和 8 - 氨基 - 4 - 氧代 - 2 - (5 - 1H - 四唑基) - 4H - 1 - 苯并吡喃为原料, 制得黄色固体标题化合物, 熔点 186 - 187 °C, 并将它们在甲醇中进一步结晶纯化 (54 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.53 (m, 2H); 1.78 (m, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.59 (t, 2H); 4.21 (t, 2H); 7.13-7.18 (sc, 4H); 7.23-7.29 (sc, 3H); 7.57 (m, 2H); 7.83 (dd, 1H); 8.87 (dd, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.38 (d, 1H); 10.05 (s, 1H).

实施例 18: 8 - [[4-(4-苯基丁氧基)苯基]甲氧基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

18A 4 - (4 - 苯基丁氧基) 苯甲酸甲酯

在 4 - 羟基苯甲酸甲酯(3g, 19.7mmol), 4 - 苯基丁醇(3.04ml, 19.7mmol)和三苯膦(7.74g, 29.6mmol)在无水四氢呋喃(110ml)中的混合物内加入偶氮二羧酸二乙酯(4.65ml, 29.6mmol)。在室温下搅拌所得混合物 36 小时, 然后加入乙醚(500ml), 并使之在 0 °C 下结晶 24 小时。然后

滤出固体，将滤液用 0.2M 盐酸、5 % 碳酸氢钠和氯化钠饱和溶液依次洗涤。干燥并减压除去溶剂，并将所得残留物通过硅胶柱色谱法纯化，用极性不断增强的石油醚：氯仿混合物洗涤，从而分离到 3.856g 标题化合物（70 % 收率）。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.82 (m, 4H); 2.69 (t, 2H); 3.87 (s, 3H); 4.00 (t, 2H); 6.88 (d, 2H); 7.18-7.31 (sc, 5H); 7.98 (d, 2H).

18B 4 - (4 - 苯基丁氧基) 苯甲酸

按照实施例 10 (B 部分) 所述方法，以 4 - (4 - 苯基丁氧基) 苯甲酸甲酯为原料，制备标题化合物，并将它们用乙醚浸提纯化（92 % 收率）。

^1H N.M.R. (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.81 (m, 4H); 2.68 (t, 2H); 4.01 (t, 2H); 6.90 (d, 2H); 7.16-7.31 (sc, 5H); 7.97 (d, 2H).

18C 4 - (4 - 苯基丁氧基) 苄醇

惰性气氛下，在氯化铝锂(309mg, 7.62mmol)的无水四氢呋喃(65ml)悬浮液内加入 4 - (4 - 苯基丁氧基) 苯甲酸(1.03g, 3.81mmol)在 20ml 无水乙醚中的溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时，然后缓慢加入氯化钠饱和水溶液(80ml)。将两相分离开，水相用乙酸乙酯(3x50ml)提取。干燥合并的有机提取液，并蒸发溶剂，得到的粗产物用乙醚浸提。减压蒸发浸提提取液，得到 556mg 标题化合物（57 % 收率）。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.79 (m, 4H); 2.65 (t, 2H); 3.92 (t, 2H); 4.54 (s, 2H); 6.85 (d, 2H); 7.13-7.28 (sc, 7H).

18D 4 - (4 - 苯基丁氧基) 苄基氯

在 4 - (4 - 苯基丁氧基) 苄醇(556mg, 2.17mmol)的氯仿(10ml)溶

液内加入亚硫酰氯(0.288ml),并在室温下搅拌 24 小时,然后减压蒸发至干,得到 595mg 标题化合物(定量产率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.76 (m, 4H); 2.64 (t, 2H); 3.89 (t, 2H); 4.49 (s, 2H); 6.81 (d, 2H); 7.13-7.28 (sc, 7H)。

18E 2-(2,3-二甲氧基苯基)乙-2-醇

0℃下,在 2,3-二甲氧基苯甲醛(10.0g, 60.2mmol)的无水乙醚(100ml)溶液内加入 3M 甲基溴化镁乙醚溶液(35ml),并在 0℃下搅拌 0.5h。随后在反应混合物中加入包含乙醚和氯化铵饱和溶液的两相混合物,水相用乙醚提取。干燥有机提取液,并减压蒸除溶剂,从而得到 10.06g 标题化合物(92%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45 (d, 3H); 3.02 (br s, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 5.12 (m, 1H); 6.81 (dd, 1H); 6.96-7.06 (sc, 2H)。

18F 2',3'-二甲氧基乙酰苯

在重铬酸钾(24.76g),水(124ml)和浓硫酸(12ml)的溶液内加入 2-(2,3-二甲氧基苯基)乙-2-醇(10.06g, 55.3mmol)并将它们在室温下搅拌 15 分钟。然后将混合物用乙醚提取,依次用 5%碳酸钾溶液(2x150ml)和氯化钠饱和溶液(1x100ml)洗涤。干燥并减压蒸发溶剂,得到一残留物,将其通过高真空蒸馏纯化。在 0.3 托压力和 85℃温度下,馏出 6.47g 标题化合物(65%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.62 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 7.05-7.10 (sc, 2H); 7.21 (dd, 1H)。

18G 2',3'-二羟基乙酰苯

-70℃下,在 2',3'-二甲氧基乙酰苯(4.85g, 26.9mmol)的二氯甲

烷(100ml)溶液内加入 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液(68ml)。将混合物在室温下搅拌 2.5 小时,然后再冷却,加入甲醇(70ml),并搅拌 1 小时,随后蒸发至干。将残留物溶于乙酸乙酯(250ml),用 2% NaHCO₃ (1x30ml)洗涤,干燥并蒸去溶剂,所得粗产物通过用甲醇结晶纯化,从而得到 3.10g 标题化合物,为黄色固体 (76 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.61 (s, 3H); 7.05-6.77 (t, 1H); 7.02 (dd, 1H); 7.36 (dd, 1H)。

18H 8-羟基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

按照实施例 1 (A 部分) 所述方法,以 2', 3'-二羟基乙酰苯为原料,制备标题化合物 (83 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (t, 3H); 4.52 (q, 2H); 7.10 (s, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.61 (dd, 1H)。

18I 8-[[4-(4-苯基丁氧基)苯基]甲氧基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

在碳酸钾(330mg, 2.39mmol)的无水 N, N-二甲基甲酰胺(15ml)溶液内加入 8-羟基-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯 (520mg, 2.39mmol),并在室温下搅拌 10 分钟。然后在反应混合物内加入 4-(4-苯基丁氧基)苯基氯(595mg, 2.17mmol),并在 60 °C 搅拌 18 小时,其后加入 25ml 水,用乙醚(2x50ml)提取,干燥并减压蒸除溶剂,将所得残留物进行硅胶柱色谱纯化,用石油醚:氯仿 (7:3) 洗脱,分离到 740mg 标题化合物 (66 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.40 (t, 3H); 1.80 (m, 4H); 2.66 (t, 2H); 3.95 (t, 2H); 4.41 (q, 2H); 5.16 (s, 2H); 6.89 (d, 2H); 7.09 (s, 1H); 7.16-7.29 (sc, 7H); 7.40 (d, 2H); 7.71 (dd, 1H)。

18J 8-[[4-(4-苯基丁氧基)苯基]甲氧基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

按照实施例 1 (M 部分) 所述方法, 以 8 - [[4 - (4 - 苯基丁氧基) 苯基] 甲氧基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸乙酯为原料, 制得标题化合物, 为略带黄色的半固体 (78 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.78 (m, 4H); 2.66 (br t, 2H); 3.95 (br t, 2H); 5.20 (s, 2H); 6.87 (d, 2H); 7.10 (s, 1H); 7.14-7.34 (sc, 7H); 7.40 (d, 2H); 7.69 (dd, 1H).

实施例 19: 8 - [[4 - (4 - 苯基丁氧基) 苯基] 磺酰氨基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸

19A N - (3 - 乙酰基 - 2 - 羟基苯基) - 4 - 甲氧基苯磺酰胺

0 °C 下, 在 3' - 氨基 - 2' - 羟基乙酰苯氨溴酸盐 (1.282g, 5.52mmol) 的吡啶 (25ml) 溶液内加入溶在少量吡啶中的 4 - 甲氧基苯磺酰氯 (1.18g, 5.71mmol), 并将混合物在室温下搅拌 18 小时。然后蒸发至干, 残留物再溶于二氯甲烷, 用 1M HCl 洗涤, 干燥并减压蒸除溶剂, 由此得到 1.479g 标题化合物 (81 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.58 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 6.85 (d, 2H); 6.86 (t, 1H); 7.11 (s, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.77 (d, 1H); 12.59 (s, 1H).

19B 8 - [(4 - 甲氧基苯基) 磺酰氨基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸乙酯

按照实施例 1 (A 部分) 所述方法, 以 N - (3 - 乙酰基 - 2 - 羟基苯基) - 4 - 甲氧基苯磺酰胺和草酸二乙酯为原料, 制备标题化合物, 并通过硅胶柱色谱纯化, 使用石油醚: 氯仿 (4: 6) 洗脱 (90 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.43 (t, 3H); 3.74 (s, 3H); 4.45 (q, 2H); 6.77 (d, 2H); 6.99 (s, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.71 (d, 2H); 7.80 (dd, 1H); 7.88 (d, 1H); 8.66 (s, 1H).

19C 8 - [(4 - 羟基苯基) 磺酰氨基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸乙酯

按照实施例 18 (G 部分)所述方法,以 8-[(4-甲氧基苯基)磺酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯为原料,制备标题化合物,并通过硅胶柱色谱纯化,用石油醚:氯仿(25:75)洗脱(67%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.43 (t, 3H); 4.47 (q, 2H); 6.80 (d, 2H); 6.99 (s, 1H); 7.24 (s, 1H); 7.38 (t, 1H); 7.61 (d, 2H); 7.85 (d, 1H); 7.96 (d, 1H); 12.51 (s, 1H).

19D 8-[[4-(4-苯基丁氧基)苯基]磺酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

在 8-[(4-羟基苯基)磺酰氨基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯(200mg, 0.26mmol)的 DMF(3ml)溶液内加入 5.3M 甲醇钠的甲醇溶液(0.194ml, 1.04mmol), 并将混合物在 50℃ 搅拌 2 小时, 然后在 0℃ 冷却, 加入 1-溴-4-苯基丁烷(57mg, 0.26mmol), 在 50℃ 下搅拌 2 小时, 然后在室温下搅拌 18 小时。随后蒸发混合物至干, 残留物分配到水: 乙酸乙酯(1:1)混合物内, 用乙酸乙酯(3x25ml)提取, 并用 0.2M HCl 洗涤, 干燥并蒸去溶剂。所得粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用极性不断增强的氯仿: 甲醇混合物洗脱, 从而得到 70mg 标题产物(54%收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3$ 混合物) δ ppm: 1.76 (m, 4H); 2.65 (br t, 2H); 3.95 (br t, 2H); 6.83 (d, 2H); 6.99 (s, 1H); 7.14-7.25 (sc, 5H); 7.42 (t, 1H); 7.68 (d, 2H); 7.87 (d, 1H); 7.97 (d, 1H)。

实施例 20: 4-氧代-8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)-苯基]-乙烯-1-基]-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

20A 2'-羟基-3'-碘乙酰苯

0℃ 下, 在 3'-氨基-2'-羟基乙酰苯氢溴酸盐(2.5g, 10.8mmol)的水(10ml)悬浮液内依次加入浓硫酸(0.70ml)和溶在水(1.5ml)中的亚硝酸钠(0.783g, 11.3mmol), 并将混合物在 0℃ 下搅拌 20 分钟。然后再加入 0.2ml 浓硫酸, 将所得混合物倾入到在 0℃ 冷却的碘化钾(2.2g)/水(2ml)溶液内。

在数分钟内加入 11g 铜粉，然后将混合物在 75 °C 放置 2 小时。随后在室温下冷却混合物，用氯仿(3x50ml)提取。有机相用 5 % 硫代硫酸钠溶液洗涤，干燥并减压蒸除溶剂。所得残留物通过硅胶柱色谱纯化，用石油醚:氯仿(6:4)洗脱，从而分离到 1.95g 标题化合物 (69 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.64 (s, 3H); 6.69 (t, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.90 (d, 1H), 13.15 (s, 1H)。

20B 4 - (4 - 苯基丁氧基) 苯甲醛

按照实施例 18 (A 部分) 所述方法，以 4 - 羟基苯甲醛和 4 - 苯基 - 1 - 丁醇为原料，制备标题化合物 (63 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.80 (m, 4H); 2.66 (t, 2H); 4.00 (t, 2H); 6.93 (d, 2H); 7.16 (sc, 5H); 7.78 (d, 2H); 9.83 (s, 1H)。

20C 4 - (4 - 苯基丁氧基) 苯乙烯

惰性气氛及 0 °C 下，在溴化甲基三苯磷鎓盐(4.98g, 13.9mmol)的无水四氢呋喃(130ml)溶液内加入 1.6M 丁基锂己烷溶液(8.69ml)，并在此混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时。然后加入 4 - (4 - 苯基丁氧基) 苯甲醛(2.5g, 9.84mmol)的四氢呋喃(10ml)溶液，在室温下搅拌混合物 36 小时，然后小心加入 20ml 水，用乙醚 (4x50ml) 提取。干燥有机提取液，并减压蒸除溶剂。所得残留物通过硅胶柱色谱纯化，用石油醚:乙醚 (95 : 5) 洗脱，从而分离到 4.20g 标题化合物 (62 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.78 (m, 4H); 2.67 (br t, 2H); 3.95 (br t, 2H); 5.10 (d, 1H); 5.58 (d, 1H); 6.64 (dd, 1H); 6.82 (d, 2H); 7.17-7.33 (sc, 7H)。

20D 3' - [(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基] - 2' - 羟基乙酰苯

将 4 - (4 - 苯基丁氧基) 苯乙烯(742mg, 2.92mmol)，2' - 羟基 -

3'-碘乙酰苯(612mg, 2.33mmol), 三乙胺(0.408ml, 3.01mmol), 乙酸钡(II) (14mg, 0.06mol)在乙腈(15ml)中的混合物于 100 °C 下搅拌 24 小时。然后在混合物内加入 15ml 水, 用乙醚(4x30ml)提取, 干燥并减压蒸除溶剂。所得残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用石油醚: 乙醚 (9: 1) 洗脱, 分离到 633g 标题化合物 (70 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.79 (m, 4H); 2.62 (s, 3H); 2.68 (br t, 2H); 3.95 (br t, 2H); 6.85 (d, 2H); 6.86 (t, 1H); 7.08-7.36 (sc, 7H); 7.45 (d, 2H); 7.59 (dd, 1H); 7.73 (dd, 1H), 12.51 (s, 1H).

20E 4-氧代-8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

按照实施例 1 (A 部分) 所述方法, 以 3'-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-2'-羟基乙酰苯和草酸二乙酯为原料, 制备标题化合物, 并通过硅胶柱色谱纯化, 用石油醚: 氯仿 (6: 4) 洗脱 (66 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.41 (t, 3H); 1.80 (m, 4H); 2.67 (br t, 2H); 3.95 (br t, 2H); 4.39 (q, 2H); 6.85 (d, 2H); 7.03 (s, 1H); 7.17-7.32 (sc, 8H); 7.44 (d, 2H); 7.77 (d, 1H); 7.93 (dd, 1H).

20F 4-氧代-8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

按照实施例 1 (M 部分) 所述方法, 以 4-氧代-8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯为原料, 制得黄色固体标题化合物, 熔点 159 - 161 °C (78 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 1.74 (br m, 4H); 2.65 (br t, 2H); 4.03 (br t, 2H); 6.94 (s, 1H); 6.99 (d, 2H); 7.17-7.32 (sc, 5H); 7.40 (d, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.54 (d, 2H); 7.67 (d, 1H); 7.92 (dd, 1H); 8.13 (dd, 1H).

实施例 21: 8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-4

- 氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃

21A 8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺

按照实施例 12 (A 部分) 所述方法, 通过氢解 8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯反应, 制得黄色固体标题化合物 (83 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 1.73 (br m, 4H); 2.65 (br t, 2H); 4.03 (br t, 2H); 6.91 (s, 1H); 6.99 (d, 2H); 7.17-7.32 (sc, 5H); 7.49 (d, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.70 (d, 2H); 7.72 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 8.21 (d, 1H); 8.28 (br s, 1H); 8.53 (br s, 1H).

21B 8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲腈

按照实施例 2 (D 部分) 所述方法, 通过使 8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酰胺与磷酰氯在 DMF 中于 0 °C 下反应 0.5h, 制得标题化合物 (97 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.80 (br m, 4H); 2.67 (br t, 2H); 3.93 (br t, 2H); 6.70 (s, 1H); 6.85 (d, 2H); 7.08-7.30 (sc, 7H); 7.38 (t, 1H); 7.43 (d, 2H); 7.91 (d, 1H); 7.98 (d, 1H).

21C 8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-2-4-氧代-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃

按照实施例 7 (C 部分) 所述方法, 以 8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲腈为原料, 制得黄色固体标题化合物, 熔点 191.4-192.1 °C, 并将它们用甲醇浸提进一步纯化 (95 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 1.74 (br m, 4H); 2.66 (br t, 2H); 4.03 (br t, 2H); 7.01 (d, 2H); 7.12 (s, 1H); 7.18-7.32 (sc, 5H); 7.53 (t, 1H); 7.61 (s,

2H); 7.65 (d, 2H); 7.95 (dd, 1H); 8.19 (dd, 1H).

实施例 22 8 - [(E)-2-[4-[4 - (4 - 氟苯基)丁氧基]苯基]乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸

22A 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - 丁醇

0 °C 下, 在三氯化铝(10.2g, 76.5mmol)的二氯甲烷(250ml)悬浮液内加入硼烷 - 叔丁胺配合物(13.2g, 153mmol), 并将此混合物在 0 °C 下搅拌 15 分钟。然后在该混合物中加入 3 - (4 - 氟苯甲酰基)丙酸(5g, 25.5mmol), 在室温下搅拌 20 小时。然后缓慢加入 0.2M HCl (75ml), 并用乙酸乙酯(3x100ml)提取。合并的有机相用 0.2M HCl 和 NaCl 溶液洗涤, 干燥并减压蒸除溶剂。所得残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯 (8 : 2) 洗脱, 从而分离到 2.70g 标题产物, 为无色油状物 (63 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.59 (m, 4H); 2.58 (t, 2H); 3.60 (t, 2H); 6.90-7.12 (m, 5H)。

22B 4 - [4 - (4 - 氟苯基)丁氧基]苯甲醛

按照实施例 18 (A 部分) 所述方法, 以 4 - 羟基苯甲醛和 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - 丁醇为原料, 制备标题化合物 (43 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.80 (m, 4H); 2.65 (t, 2H); 4.03 (t, 2H); 6.95 (m, 3H); 7.12 (m, 2H); 7.81 (d, 2H); 9.85 (s, 1H)。

22C 4 - [4 - (4 - 氟苯基)丁氧基]苯乙烯

按照实施例 20 (C 部分) 所述方法, 以 4 - [4 - (4 - 氟苯基)丁氧基]苯甲醛为原料, 制备标题化合物, 并通过硅胶柱色谱纯化, 用石油醚: 乙醚 (98 : 2) 洗脱 (58 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.75 (m, 4H); 2.56 (t, 2H); 3.87 (t, 2H); 5.06 (dd, 1H); 5.56 (dd, 1H); 6.60 (m, 1H); 6.79 (m, 2H); 6.91 (m, 2H); 7.05 (m, 2H); 7.26 (m, 2H).

22D 3'-[(E)-2-[4-[4-(4-氟苄基)丁氧基]苄基]乙烯-1-基]-2'-羟基乙酰苯

按照实施例 20 (D 部分) 所述方法, 以 4-[4-(4-氟苄基)丁氧基]苄基乙烯和 2'-羟基-3'-碘乙酰苯为原料, 制备标题化合物, 并进行硅胶柱色谱纯化, 用石油醚: 乙醚 (95: 5) 洗脱 (70% 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.78 (m, 4H); 2.63 (t, 2H); 3.95 (t, 2H); 6.84-6.99 (sc, 5H); 7.14 (m, 3H); 7.34 (d, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.62 (d, 1H); 7.75 (d, 1H), 12.55 (s, 1H).

22E 8-[(E)-2-[4-[4-(氟苄基)丁氧基]苄基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

按照实施例 1 (A 部分) 所述方法, 以 3'-[(E)-2-[4-[4-(4-氟苄基)丁氧基]苄基]乙烯-1-基]-2'-羟基乙酰苯和草酸二乙酯为原料, 制备标题化合物, 并进行硅胶柱色谱纯化, 用石油醚: 氯仿 (8: 2) 洗脱 (65% 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.42 (t, 3H); 1.79 (m, 4H); 2.65 (br t, 2H); 3.97 (br t, 2H); 4.42 (q, 2H); 6.87 (d, 2H); 6.95 (t, 2H); 7.05 (s, 1H); 7.13 (t, 2H); 7.28 (d, 1H); 7.33 (br s, 2H); 7.46 (d, 2H); 7.81 (d, 1H); 7.97 (d, 1H).

22F 8-[(E)-2-[4-[4-(氟苄基)丁氧基]苄基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

按照实施例 1 (M 部分) 所述方法, 以 8-[(E)-2-[4-[4-(氟苄基)丁氧基]苄基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯为原料, 制得黄色固体标题化合物, 熔点 161 - 162 °C, 并将它们进一

步用甲醇结晶纯化 (71 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 1.73 (m, 4H); 2.65 (br t, 2H); 4.04 (br t, 2H); 6.96 (s, 1H); 7.01 (d, 2H); 7.11 (t, 2H); 7.27 (t, 2H); 7.43 (d, 1H); 7.53 (m, 3H); 7.68 (d, 1H); 7.94 (d, 1H); 8.15 (d, 1H).

实施例 23: 8 - [(E)-2-[4-[4- (4 - 氟苯基) 丁氧基] 苯基] 乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代 - 2 - (5 - 1H - 四唑基) - 4H - 1 - 苯并吡喃

23A 8 - [(E)-2-[4-[4- (4 - 氟苯基) 丁氧基] 苯基] 乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酰胺

按照实施例 12 (A 部分) 所述方法, 通过氨解 8 - [(E)-2-[4-[4- (4 - 氟苯基) 丁氧基] 苯基] 乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸乙酯反应, 制得黄色固体标题化合物 (93 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 1.75 (br m, 4H); 2.67 (br t, 2H); 4.06 (br t, 2H); 6.93 (s, 1H); 7.01 (d, 2H); 7.13 (t, 2H); 7.29 (t, 2H); 7.50 (d, 1H); 7.56 (t, 1H); 7.71 (d, 2H); 7.76 (d, 1H); 7.98 (dd, 1H); 8.25 (dd, 1H); 8.28 (br s, 1H); 8.55 (br s, 1H);

23B 8 - [(E)-2-[4-[4- (4 - 氟苯基) 丁氧基] 苯基] 乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲腈

按照实施例 2 (D 部分) 所述方法, 通过使 8 - [(E)-2-[4-[4- (4 - 氟苯基) 丁氧基] 苯基] 乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酰胺与磷酸氯在 DMF 中于 0 °C 下反应 0.5h, 制得标题化合物 (95 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.82 (br s, m, 4H); 2.68 (br t, 2H); 4.01 (br t, 2H); 6.81 (s, 1H); 6.90-7.52 (sc, 11H); 8.02 (t, 2H).

23C 8 - [(E)-2-[4-[4-(4-氯苯基)丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-2-(5-1H-四唑基)-4H-1-苯并吡喃

按照实施例 7 (C 部分) 所述方法, 以 8 - [(E)-2-[4-[4-(4-氯苯基)丁氧基]苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲腈为原料, 制得黄色固体标题化合物, 熔点 173.6-174.7 °C, 并将它们进一步用甲醇结晶纯化 (83 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 1.74 (br m, 4H); 2.66 (br t, 2H); 4.04 (br t, 2H); 7.01 (d, 2H); 7.13 (m, 3H); 7.27 (m, 2H); 7.53 (t, 1H); 7.61 (s, 2H); 7.65 (d, 2H); 7.95 (dd, 1H); 8.19 (dd, 1H).

实施例 24: 8 - [(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)-2-氯苯基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

24A 2-氯-4-羟基苯甲酸

按照实施例 5 (G 部分) 所述的方法, 以 2-氯-4-羟基苯腈为原料, 制备标题化合物 (定量收率)。

¹H .M.R. (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6.61 (dd, 1H); 6.69 (dd, 1H); 7.87 (t, 1H), 12.51 (s, 1H).

24B 2-氯-4-羟基苯甲酸甲酯

按照实施例 5 (C 部分) 所述方法, 以 2-氯-4-羟基苯甲酸为原料, 制备标题化合物 (86 % 收率)。

¹H .M.R. (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 3.83 (s, 3H); 6.55 (dd, 1H); 6.65 (dd, 1H); 7.80 (t, 1H), 12.35 (s, 1H).

24C 4-(4-苯基丁氧基)-2-氯苯甲酸甲酯

按照实施例 18 (A 部分) 所述方法, 以 2-氯-4-羟基苯甲酸甲酯和 4-苯基-1-丁醇为原料, 制备标题化合物, 并通过硅胶柱色谱纯化, 使用己烷: 乙酸乙酯 (95: 5) 洗脱 (97 % 收率)。

¹H .M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.80 (m, 4H); 2.67 (t, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.96 (t, 2H); 6.58 (dd, 1H); 6.67 (dd, 1H); 7.17-7.29 (m, 5H); 7.87 (t, 1H).

24D 4 - (4 - 苯基丁氧基) - 2 - 氟苄醇

按照实施例 1 (C 部分) 所述方法, 以 4 - (4 - 苯基丁氧基) - 2 - 氟苯甲酸甲酯为原料, 制备标题化合物 (定量收率)。

¹H .M.R. (300 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.69 (m, 4H); 2.57 (t, 2H); 3.81 (t, 2H); 4.59 (s, 2H); 6.57 (dd, 1H); 6.64 (dd, 1H); 7.09-7.24 (m, 5H); 7.28 (t, 1H).

24E 4 - (4 - 苯基丁氧基) - 2 - 氟苯甲醛

在 4 - (4 - 苯基丁氧基) - 2 - 氟苄醇(1.38g, 5.03mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液中加入氯铬酸吡啶鎓盐(1.63g, 7.54mmol), 并在室温下搅拌 1 小时。然后通过硅藻土过滤反应混合物, 用二氯甲烷洗涤。干燥和除去溶剂后, 将所得粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷洗脱, 从而分离到 1.02g 标题化合物 (74 % 收率)。

¹H .M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.83 (m, 4H); 2.69 (t, 2H); 4.01 (t, 2H); 6.57 (dd, 1H); 6.73 (dd, 1H); 7.17-7.31 (m, 5H); 7.79 (t, 1H); 10.18 (s, 1H).

24F 4 - (4 - 苯基丁氧基) - 2 - 氟苯乙烯

按照实施例 20 (C 部分) 所述方法, 以 4 - (4 - 苯基丁氧基) - 2 - 氟苯甲醛和甲基三苯磷鎓盐为原料, 制备标题化合物, 并进一步通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷; 乙酸乙酯 (1: 1) 洗脱 (65 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.78 (m, 4H); 2.66 (t, 2H); 3.90 (t, 2H); 5.21 (dd, 1H); 5.65 (dd, 1H); 6.55 (dd, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.78 (dd, 1H); 7.17-7.31 (m, 5H); 7.35 (t, 1H).

24G 3'-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)-2-氟苯基]乙烯-1-基]-2'-羟基乙酰苯

按照实施例 20 (D 部分) 所述的方法, 以 4-(4-苯基丁氧基)-2-氟苯乙烯和 2'-羟基-3'-碘乙酰苯为原料, 制备标题化合物, 并通过硅胶柱快速色谱纯化, 用石油醚: 乙酸乙酯 (95: 5) 洗脱 (67% 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.78 (m, 4H); 2.59 (s, 3H); 2.66 (t, 2H); 3.91 (t, 2H); 6.56 (dd, 1H); 6.64 (dd, 1H); 6.86 (t, 1H); 7.17-7.30 (m, 6H); 7.40 (d, 1H); 7.53 (t, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.74 (dd, 1H), 12.8E (s, 1H).

24H 8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)-2-氟苯基]-乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

按照实施例 1 (A 部分) 所述的方法, 以 3'-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)-2-氟苯基]乙烯-1-基]-2'-羟基乙酰苯和草酸二乙酯为原料, 制备标题化合物 (定量收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.40 (t, 3H); 1.79 (m, 4H); 2.66 (t, 2H); 4.40 (d, 2H); 3.91 (t, 2H); 6.57 (dd, 1H); 6.64 (dd, 1H); 7.02 (s, 1H); 7.17-7.32 (m, 6H); 7.37 (d, 2H); 7.46 (t, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.95 (d, 1H).

24I 8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)-2-氟苯基]-乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

按照实施例 1 (M 部分) 所述的方法, 以 8-[(E)-2-[4-(4-苯基丁氧基)-2-氟苯基]-乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯为原料, 制得黄色固体标题化合物, 熔点 73.4-73.5 $^{\circ}\text{C}$, 并将它们进一步用甲醇结晶纯化 (52% 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 混合物) δ ppm: 1.81 (br m, 4H); 2.69 (br t, 2H); 3.95 (br t, 2H); 6.60 (d, 1H); 6.69 (d, 1H); 7.17-7.32 (m, 6H); 7.41 (t, 1H); 7.52 (s, 2H); 7.58 (t, 1H); 7.94 (d, 1H); 8.06 (d, 1H).

实施例 25: 8 - [(E)-2-[2-(4'- 氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 基] 乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸
25A 2-(4'- 氟苄氧基甲基) - 5 - 羟甲基 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃

按照实施例 18 (C 部分) 所述方法, 以 2-(4'- 氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 2 - 甲酸乙酯(7.00g, 23.2mmol), LiAlH_4 (3.51g, 92.6mmol) 和无水乙醚(300ml) 为原料, 制备标题化合物 (83 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.90 (dd, 1H); 3.08 (br s, 1H); 3.14 (dd, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.61 (dd, 1H); 4.44 (s, 2H); 4.50 (dd, 2H); 4.90 (m, 1H); 6.70 (d, 1H); 6.98 (m, 3H); 7.08 (s, 1H); 7.26 (m, 2H).

25B 2-(4'- 氟苄氧基甲基) - 5 - 甲酰基 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃

按照实施例 24 (E 部分) 所述方法, 以 2-(4'- 氟苄氧基甲基) - 5 - 羟甲基 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃为原料, 制备标题化合物 (72 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.06 (dd, 1H); 3.30 (dd, 1H); 4.56 (d, 2H); 4.44 (s, 2H); 5.09 (m, 1H); 6.89 (d, 1H); 7.01 (t, 2H); 7.27 (m, 2H); 7.67 (d, 1H); 7.71 (s, 1H); 9.82 (s, 1H).

25C 2-(4'- 氟苄氧基甲基) - 5 - 乙烯基 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃

按照实施例 20 (C 部分) 所述的方法, 以 2-(4'- 氟苄氧基甲基) - 5 - 甲酰基 - 2, 3 - 二氢苯并呋喃为原料, 制备标题化合物, 并通过硅胶柱色谱纯化, 用石油醚: 乙酸乙酯 (95: 5) 洗脱 (58 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.98 (dd, 1H); 3.21 (dd, 1H); 4.58 (dd, 1H); 4.66 (dd, 1H); 4.52 (d, 1H); 4.56 (d, 1H); 4.95 (m, 1H); 5.06 (d, 1H); 5.55 (d, 1H); 6.62 (dd, 1H); 6.73 (d, 1H); 7.00 (t, 2H); 7.12 (dd, 1H); 7.23-7.29 (m, 3H).

25D 3'- [(E)-2-[2-(4'- 氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 -

基]乙烯-1-基]-2'-羟基乙酰苯

按照实施例 20 (D 部分) 所述方法, 以 2-(4'-氟苄氧基甲基)-5-乙烯基-2,3-二氢苯并呋喃和 2'-羟基-3'-碘乙酰苯为原料, 制备标题化合物, 并通过硅胶柱色谱纯化, 用石油醚: 乙酸乙酯 (85:15) 洗脱 (63% 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.58 (s, 3H); 2.96 (dd, 1H); 3.22 (dd, 1H); 3.63 (m, 2H); 4.50 (d, 1H); 4.56 (d, 1H); 4.96 (m, 1H); 6.76 (d, 1H); 6.85 (t, 1H); 6.99 (t, 2H); 7.08 (d, 1H); 7.22-7.32 (m, 4H); 7.37 (s, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 12.88 (s, 1H)。

25E 8-[(E)-2-[2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯

按照实施例 1 (A 部分) 所述方法, 以 3'-[(E)-2-[2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基]乙烯-1-基]-2'-羟基乙酰苯和草酸二乙酯为原料, 制备标题化合物 (定量收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.43 (t, 3H); 3.01 (dd, 1H); 3.26 (dd, 1H); 3.66 (m, 2H); 4.42 (q, 2H); 4.53 (d, 1H); 4.58 (d, 1H); 6.78 (d, 1H); 7.01 (m, 3H); 7.27-7.38 (m, 7H); 7.81 (dd, 1H); 7.96 (d, 1H)。

25F 8-[(E)-2-[2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸

按照实施例 1 (M 部分) 所述方法, 以 8-[(E)-2-[2-(4'-氟苄氧基甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基]乙烯-1-基]-4-氧代-4H-1-苯并吡喃-2-甲酸乙酯为原料, 制得黄色固体标题化合物, 熔点 203.6-205.4 $^{\circ}\text{C}$, 并进一步通过用乙醚浸提纯化 (53% 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 混合物) δ ppm: 3.03 (dd, 1H); 3.31 (dd, 1H); 3.69 (m, 2H); 4.55 (d, 1H); 4.60 (d, 1H); 5.02 (m, 1H); 6.79 (d, 1H); 7.03 (t, 2H); 7.14 (s, 1H); 7.32 (m, 3H); 7.38-7.45 (m, 4H); 7.92 (dd, 1H); 8.01 (dd, 1H)。

实施例 26: 8 - [(E)-2-[2 - (4'- 氯苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 基] 乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代 - 2 - (5 - 1H - 四唑基) - 4H - 1 - 苯并吡喃

26A 8 - [(E)-2-[2 - (4'- 氯苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 基] 乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酰胺

按照实施例 12 (A 部分) 所述方法, 通过氨解 8 - [(E)-2-[2 - (4'- 氯苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 基] 乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酸乙酯反应, 制备标题化合物, 为黄色固体 (83 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 3.02 (dd, 1H); 3.31 (dd, 1H); 3.67 (m, 2H); 4.55 (s, 2H); 5.04 (m, 1H); 6.81 (d, 1H); 6.93 (s, 1H); 7.17 (t, 2H); 7.35-7.53 (m, 5H); 7.65-7.72 (m, 2H); 7.94 (d, 1H); 8.17 (d, 1H); 8.28 (br s, 1H); 8.53 (br s, 1H).

26B 8 - [(E)-2-[2 - (4'- 氯苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 基] 乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲腈

按照实施例 2 (D 部分) 所述方法, 通过使 8 - [(E)-2-[2 - (4'- 氯苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 基] 乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲酰胺与磷酸氯在 DMF 中于 0 °C 下反应 0.5h, 制得标题化合物 (76 % 收率)。

¹H N.M.R. (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.06 (dd, 1H); 3.32 (dd, 1H); 3.67 (m, 2H); 4.55 (d, 1H); 4.61 (d, 1H); 5.03 (m, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.82 (d, 1H); 7.03 (t, 2H); 7.16 (d, 1H); 7.26-7.33 (m, 4H); 7.42-7.45 (m, 2H); 7.98 (d, 1H); 8.02 (d, 1H).

26C 8 - [(E)-2-[2 - (4'- 氯苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 基] 乙烯 - 1 - 基] - 4 - 氧代 - 2 - (5 - 1H - 四唑基) - 4H - 1 - 苯并吡喃

按照实施例 7 (C 部分) 所述方法, 以 8 - [(E)-2-[2 - (4'-氟苄氧基甲基) - 2, 3 - 二氢苯并呋喃 - 5 - 基]乙基 - 1 - 基] - 4 - 氧代 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 2 - 甲腈为原料, 制得黄色固体标题化合物, 熔点 137.5-140.8 °C, 并将它们用戊烷: 氯仿混合物结晶, 然后进一步用苯重结晶 (42 % 收率)。

^1H N.M.R. (300 MHz, DMSO) δ ppm: 3.05 (dd, 1H); 3.33 (dd, 1H); 3.67 (m, 2H); 4.55 (s, 2H); 5.04 (m, 1H); 6.84 (d, 1H); 7.11 (s, 1H); 7.18 (t, 2H); 7.35-7.40 (m, 2H); 7.45 (d, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.54-7.61 (m, 3H); 7.94 (d, 1H); 8.17 (d, 1H)。

生物活性试验

利用在豚鼠肺膜上进行的 [^3H]-LTD₄ 受体结合抑制试验, 测定本发明化合物对 LTD₄ 的拮抗活性。

豚鼠肺膜上的 [^3H]-LTD₄ 受体结合抑制试验

按照 Mong 和 Col 所述的方法 (Mong 等人, 前列腺素 (Prostaglandins), 1984, 28, 805), 纯化含 LTD₄ 受体的豚鼠肺膜。将这些纯化膜 (150 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 加到包含下列组分的保温混合物中: 10mM PIPES 缓冲液 (哌嗪 - N, N' - 双(2 - 乙磺酸) (pH 7.4), 10mM CaCl_2 , 10mM MgCl_2 , 2mM 半胱氨酸, 2mM 甘氨酸, 0.5 nM [^3H]-LTD₄ (4700-6400 GBq/mmol) 和不同浓度受试化合物, 最终体积达到 310 μl 。将反应混合物在 25 °C 温育 30 分钟。

借助 Brandel 细胞收获器, 通过用 4ml 洗涤缓冲液 (10mM Tris-HCl (pH 7.4) 和 100 mM NaCl) 在 0 °C 下稀释和用 Whatman GF/B 滤器过滤, 使与膜结合的放射性配体与游离的放射性配体分离。在 0 °C 下用总体积为 16ml 的洗涤缓冲液洗涤滤器 4 次。采用液体闪烁法测定滤器中存在的放射性活度。

特异性结合定义为在 1 μM LTD₄ 存在下测定的 [^3H]-LTD₄ 总结合量与非特异性结合量的差值。通过计算程序分析竞争性试验中得到的数据, 进而按照 Cheng-Prusoff 方程 (Cheng 等人, Biochem. Pharmacol., 1973, 22, 3094) 测定每一化合物的抑制常数 (K_i)。

$$K_i = IC_{50} / (1 + [L]/K_d)$$

其中 IC_{50} 为化合物置换 50 % 结合放射性配体的浓度, $[L]$ 为试验中游离 $[^3H]LTD_4$ 的浓度, 以及 K_d 为在独立方法中通过 Scatchard 分析法测得的 LTD_4 的解离常数。

在所述的受体结合抑制试验中, 通式 I 的特定化合物显示出介于 1000 - 0.1 nM 之间的抑制常数(K_i), 一些代表性化合物的活性数据示于下表 1 中。

表 1

实验物	[³ H]-LTD ₄ 受体结合抑制常数 Ki (nM)
1	145±34
2	12.0±4
3	5.6±0.5
4	2.3±0.2
5	24.0±3
6	6.0±2.1
7	1.88±0.2
8	1.73±0.2
9	1.1±0.2
10	9.0±0.8
11	1.9±0.04
12	0.39±0.1
13	9.3±3
14	4.2±1.1
15	102±48
16	169±24
17	1200±440
18	174±43
19	6.0±1.0
20	6.2±1.3
21	0.5±0.2
22	6.0±3
23	0.39±0.1
24	22.3±0.1
25	1.25±0.3
26	0.46±0.1